

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-504059

(P2005-504059A)

(43) 公表日 平成17年2月10日(2005.2.10)

(51) Int. Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 487/08

C 0 7 D 487/08

4 C 0 5 0

A 6 1 K 31/407

A 6 1 K 31/407

4 C 0 8 4

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 K 31/4178

4 C 0 8 6

A 6 1 K 31/42

A 6 1 K 31/42

A 6 1 K 31/422

A 6 1 K 31/422

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 208 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-523246 (P2003-523246)

(86) (22) 出願日 平成14年8月14日 (2002.8.14)

(85) 翻訳文提出日 平成16年2月24日 (2004.2.24)

(86) 国際出願番号 PCT/US2002/021327

(87) 国際公開番号 W02003/018586

(87) 国際公開日 平成15年3月6日 (2003.3.6)

(31) 優先権主張番号 60/314, 767

(32) 優先日 平成13年8月24日 (2001.8.24)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(31) 優先権主張番号 60/314, 769

(32) 優先日 平成13年8月24日 (2001.8.24)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(31) 優先権主張番号 60/314, 862

(32) 優先日 平成13年8月24日 (2001.8.24)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 502167267

ファルマシア アンド アップジョン カ
ンパニー リミティド ライアビリティー
カンパニーアメリカ合衆国, ミシガン 49001,
カラマズー, ヘンリエッタ ストリート
301

(74) 代理人 100089705

弁理士 社本 一夫

(74) 代理人 100076691

弁理士 増井 忠式

(74) 代理人 100075270

弁理士 小林 泰

(74) 代理人 100080137

弁理士 千葉 昭男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 疾患を処置するための置換アリアル7-アザ [2.2.1] ピシクロヘプタン

(57) 【要約】

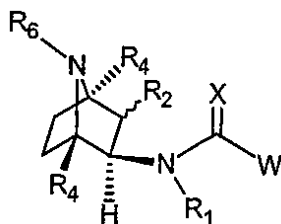
本発明は、式 (I) の化合物を提供する：式 I において、7 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタン環の立体化学的配置は 1 S, 2 R, 4 R であり、C - 2 炭素における窒素置換基はエキソ配向を有し；W は、- Q、- C = C - Q または - C - C - Q であり；Q は本明細書に定義したとおりである。これらの化合物は医薬用の塩類または組成物の形であってもよく、7 の関与が知られている疾患または状態の処置に使用する医薬として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 1】



式 I

またはその医薬的に許容できる塩

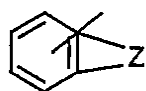
[式中、7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン環の立体化学的配置は 1 S , 4 R であり、C - 2 炭素における窒素置換基はエキソ配向を有し、R であり；

X は、O または S であり；

W は、- Q、- C = C - Q または - C C - Q であり；

Q は、アリールであり、このアリールは原子価において可能な任意の位置でコア分子への結合をもつことができ、ただしコア分子へのそのような結合は 1 つしかなく、あるいは式 I I の基であり；

【化 2】

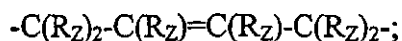
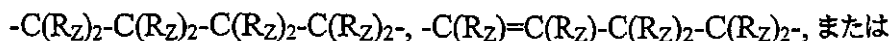
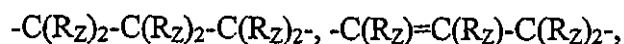


式 II

式 I I のフェニル環は、独立して F、Cl、Br、I、R₃ から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく、または原子価において可能な任意の位置におけるコア分子への結合であり、ただしコア分子へのそのような結合は 1 つしかなく；

Z は、下記のものであり；

【化 3】



R_Z は、H、R₃、または原子価において可能な任意の位置におけるコア分子への結合であり、ただしコア分子へのそのような結合は 1 つしかなく；

R₁ は、H、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、またはアリールであり；

R₂ は、H、アルキル、ハロゲン化アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、またはアリールであり；

R₃ はそれぞれ独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化ヘテロシクロアルキル、置換アルキル、置換アルケニル、置換アルキニル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、ラクタムヘテロシクロアルキル、

10

20

30

40

【化 4】

$R_7, R_9, -OR_8, -SR_8, -S(O)_2R_8, -S(O)R_8, -OS(O)_2R_8, F, Cl, Br, I, -N(R_8)_2, -C(O)R_8,$
 $-C(S)R_8, -C(O)OR_8, -CN, -C(O)N(R_8)_2, -NR_8C(O)R_8, -S(O)_2N(R_8)_2, -NR_8S(O)_2R_8,$
 $-NO_2, -N(R_8)C(O)N(R_8)_2,$

独立して F, Cl, Br, I, R_{13} および R_{15} から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、または独立して F, Cl, Br, I, R_{13} および R_{15} から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよいナフチルであり；あるいは 2 個の R_3 基が同一炭素原子に結合して一緒に $=O$ または $=S$ を形成していてもよく；

10

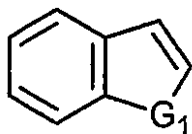
R_4 はそれぞれ独立して、 H 、アルキル、または置換アルキルであり；

R_6 は、 H 、アルキル、アミノ保護基であるか、または下記のものから選択される 1 ~ 3 個の置換基を有するアルキル基であり： $F, Cl, Br, I, -OH, -CN, -NH_2, -NH(アルキル), -N(アルキル)_2$ ；

R_7 は、5 - 員ヘテロ芳香族単環式部分であり、独立して $=N-$ 、 $-N(R_{20})-$ 、 $-O-$ および $-S-$ よりなる群から選択される 1 ~ 3 個の異種原子を環内に含有し、 R_{17} から選択される 0 ~ 1 個の置換基を有し、さらに、独立して F, Cl, Br または I から選択される 0 ~ 3 個の置換基を有し；あるいは R_7 は、6 - 員環が 5 - 員環に縮合した次式を含む 9 - 員縮合環部分であり；

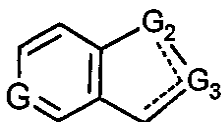
20

【化 5】



(式中、 G_1 は O, S または NR_{20} である)、

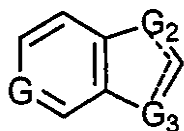
【化 6】



30

(式中、 G は $C(R_{14})$ または N であり、 G_2 および G_3 はそれぞれ独立して $C(R_{14})_2, C(R_{14}), O, S, N$ および $N(R_{20})$ から選択され、ただし G_2 と G_3 の両方が同時に O または S であることはない)、または

【化 7】



40

(式中、 G は $C(R_{14})$ または N であり、 G_2 および G_3 はそれぞれ独立して $C(R_{14})_2, C(R_{14}), O, S, N$ および $N(R_{20})$ から選択される)；各 9 - 員二環式環は R_{17} から選択される 0 ~ 1 個の置換基を有し、独立して F, Cl, Br または I から選択される 0 ~ 3 個の置換基を有し； R_7 部分は、式 I に定めた他の置換基に、いずれかの環の原子価において可能な任意の位置で結合し；

R_8 はそれぞれ独立して、 H 、アルキル、ハロゲン化アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、 R_7, R_9 、独立して F, Cl, Br, I, R_{13} および R_{15} から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、または独立して F, Cl, Br, I, R_{13} および R_{15} から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよいナフチルであり；

50

R_9 は、6 - 員ヘテロ芳香族単環式部分であり、 $=N-$ から選択される 1 ~ 3 個の異種原

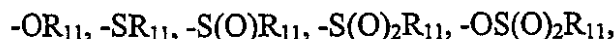
子を環内に含有し、 R_{1-7} から選択される 0 ~ 1 個の置換基を有し、独立して F、Cl、Br または I から選択される 0 ~ 3 個の置換基を有し；あるいは R_9 は 10 - 員ヘテロ芳香族二環式部分であり、一方または両方の環内に $=N-$ から選択される 1 ~ 3 個の異種原子を含有し、キノリニルまたはイソキノリニルが含まれるがこれらに限定されず、10 - 員縮合環部分はそれぞれ R_{1-7} から選択される 0 ~ 1 個の置換基を有し、独立して F、Cl、Br または I から選択される 0 ~ 3 個の置換基を有し； R_9 部分は、式 I に定めた他の置換基に、いずれかの環の原子価において可能な任意の位置で結合し；

R_{10} はそれぞれ独立して、H；アルキル；シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル； R_7 ； R_9 ； R_{13} から選択される 1 個の置換基で置換されたアルキル； R_{13} から選択される 1 個の置換基で置換されたシクロアルキル； R_{13} から選択される 1 個の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル；ハロゲン化アルキル；ハロゲン化シクロアルキル；ハロゲン化ヘテロシクロアルキル；または独立して F、Cl、Br、I、 R_{13} および R_{15} から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり；

R_{11} はそれぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化シクロアルキル、またはハロゲン化ヘテロシクロアルキルであり；

R_{12} は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化ヘテロシクロアルキル、置換アルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、

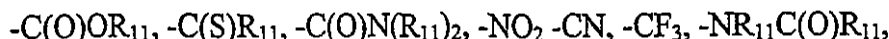
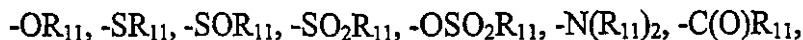
【化 8】



であり；

R_{13} は、下記のものであり；

【化 9】



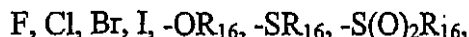
R_{14} は、H または R_{19} であり；

R_{15} は、ラクタムヘテロシクロアルキル、 R_7 、 R_9 、または R_{19} であり；

R_{16} はそれぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、またはハロゲン化シクロアルキルであり；

R_{17} は、アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、これらはそれぞれ独立して下記のものから選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく；

【化 10】



シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルは、さらに $=O$ または $=S$ で置換されていてもよく；

R_{19} は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニルまたはナフチルであり、これらはそれぞれ独立して下記のものから選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換さ

10

20

30

40

50

れていてもよく：

【化 1 1】

F, Cl, Br, I,

-OR₁₆, -SR₁₆, -S(O)₂R₁₆, -S(O)R₁₆, -OS(O)₂R₁₆, -N(R₁₆)₂, -C(O)R₁₆, -C(S)R₁₆,
-C(O)OR₁₆, -NO₂, -C(O)N(R₁₆)₂, -CN, -NR₁₆C(O)R₁₆, -NR₁₆C(O)N(R₁₆)₂,
-S(O)₂N(R₁₆)₂,または -NR₁₆S(O)₂R₁₆,

シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルは、さらに = O または = S で置換されていてもよく；

10

R₂₀ は、H、アルキル、ハロゲン化アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、置換シクロアルキル、フェニル、-SO₂R₈ であるか、または R₁₂ から選択される 1 個の置換基を有し、さらに、独立して F、Cl、Br もしくは I から選択される 0 ~ 3 個の置換基を有するフェニルである】。

【請求項 2】

X が O である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R₁ が H、アルキルまたはシクロアルキルであり、かつ R₂ が H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキルまたはアリールである、請求項 2 に記載の化合物。

20

【請求項 4】

Q がアリールである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R₄ が、それぞれ独立して、H、低級アルキル、または置換された低級アルキルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R₆ がアミノ保護基である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R₆ が、H、または独立して F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NH₂、-NH(アルキル) もしくは -N(アルキル)₂ から選択される最高 3 個の置換基で置換されていてもよい低級アルキルである、請求項 5 に記載の化合物。

30

【請求項 8】

R₁ が H または低級アルキルであり、かつ R₂ が H または低級アルキルである、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 9】

少なくとも 1 つの R₄ は H であり、1 つの R₄ は H、または下記のものから選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい低級アルキル：

【化 1 2】

-CN, -NO₂, -OR₁₀,

40

-SR₁₀, -S(O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -OS(O)₂R₁₀, -NR₁₀R₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(S)R₁₀,
-C(O)NR₁₀R₁₀, -NR₁₀C(O)R₁₀, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₀, -S(O)₂NR₁₀R₁₀, -NR₁₀S(O)₂R₁₀,

または独立して F、Cl、Br、I、R₁₃ および R₁₅ から選択される最高 4 個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、ただし、低級アルキルが置換されていてもよい場合、この低級アルキルは独立して F、Cl、Br および I から選択される最高 3 個の置換基でさらに置換されていてもよく、さらに R₁₀ は H、低級アルキルまたはハロゲン化低級アルキルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R₁、R₂、および各 R₄ が H である、請求項 9 に記載の化合物。

50

【請求項 1 1】

アリールが置換フェニルである、請求項 1 0 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

化合物が 3 - アミノ - N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 4 - ヒドロキシベンズアミド ; N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンズアミド ; またはその医薬的に許容できる塩である、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

化合物が下記のもの、またはその医薬的に許容できる塩である、請求項 1 1 に記載の化合物 :

N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 4 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) ベンズアミド ;

N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 4 - (4 - アセトアミドフェノキシ) ベンズアミド ;

N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 4 - フェノキシベンズアミド ;

N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 4 - ベンジルベンズアミド ;

N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 4 - (4 - フェニルスルファニル) ベンズアミド ;

N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 3 - フェノキシベンズアミド ;

N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 4 - ベンゾイルベンズアミド ;

N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 4 - (2 - フルオロフェノキシ) ベンズアミド ;

N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 4 - (3 - フルオロフェノキシ) ベンズアミド ;

N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 4 - (2 - クロロフェノキシ) ベンズアミド ;

N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 4 - (3 - クロロフェノキシ) ベンズアミド ;

N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 4 - (4 - クロロフェノキシ) ベンズアミド ;

N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 4 - (2 - メトキシフェノキシ) ベンズアミド ;

N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 4 - (3 - メトキシフェノキシ) ベンズアミド ;

N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 4 - (4 - メトキシフェノキシ) ベンズアミド ;

N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 4 - (3 - クロロフェニルスルファニル) ベンズアミド ;

N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 4 - (4 - クロロフェニルスルファニル) ベンズアミド ;

N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 4 - (2 - クロロフェニルスルファニル) ベンズアミド ;

N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 4 - (4 - メトキシフェニルスルファニル) ベンズアミド ;

N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 4 - (3 - メトキシフェニルスルファニル) ベンズアミド ;

10

20

30

40

50

50

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- 50

- ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
- (5 - メトキシ [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イルスルファニル) ベンズアミ
ド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
- (5 - トリフルオロメチル [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イルスルファニル)
ベンズアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
- (5 - アセチル [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イルスルファニル) ベンズアミ
ド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
- (5 - アセトアミノ [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イルスルファニル) ベンズ
アミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
- (5 - シアノ [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イルスルファニル) ベンズアミド
;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
- (5 - モルホリン - 4 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イルスルファニ
ル) ベンズアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
- ([1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イルスルファニル) ベンズアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
- (5 - メチル [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イルスルファニル) ベンズアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
- (5 - クロロ [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イルスルファニル) ベンズアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
- (5 - メトキシ [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イルスルファニル) ベンズアミド
;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
- (5 - トリフルオロメチル [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イルスルファニル) ベ
ンズアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
- (5 - アセチル [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イルスルファニル) ベンズアミド
;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
- (5 - アセトアミノ [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イルスルファニル) ベンズア
ミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
- (5 - シアノ [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イルスルファニル) ベンズアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
- (5 - モルホリン - 4 - イル - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イルスルファニル
) ベンズアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
- (ピロール - 2 - イルオキシ) ベンズアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
- (5 - メチルピロール - 2 - イルオキシ) ベンズアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
- (5 - クロロピロール - 2 - イルオキシ) ベンズアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
- (5 - メトキシピロール - 2 - イルオキシ) ベンズアミド ;

50

[illegible]

- (6-アセチルヒスチン-5-ヒルオキソ)ヘプタミド,

[illegible]

[illegible]

[illegible]

40

【請求項 15】

化合物が N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 2 - ナフトアミド ; N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 7 - メトキシ - 2 - ナフトアミド ; またはその医薬的に許容できる塩である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

化合物が下記のものまたはその医薬的に許容できる塩である、請求項 14 に記載の化合物 :

- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 7 - メチル - 2 - ナフトアミド ; 10
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 7 - ヒドロキシ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 7 - メトキシ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 7 - メルカプト - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 7 - メチルチオ - 2 - ナフトアミド ;
- 7 - アミノ - N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 2 - ナフトアミド ; 20
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 7 - メチルアミノ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 7 - フルオロ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 7 - シアノ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 7 - クロロ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 7 - ブロモ - 2 - ナフトアミド ; 30
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 7 - ヨード - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 7 - ニトロ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 7 - エチニル - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 7 - トリフルオロメチル - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 7 - プロブ - 1 - イニル - 2 - ナフトアミド ; 40
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 7 - エテニル - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 7 - (3 - ヒドロキシプロブ - 1 - イニル) - 2 - ナフトアミド ;
- 7 - (アセチルアミノ) - N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 7 - (ホルミルアミノ) - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 5 - メチル - 2 - ナフトアミド ; 50

N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - ナフトアミド ;	
N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5 - メトキシ - 2 - ナフトアミド ;	
N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5 - メルカプト - 2 - ナフトアミド ;	
N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5 - メチルチオ - 2 - ナフトアミド ;	
5 - アミノ - N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 2 - ナフトアミド ;	10
N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5 - メチルアミノ - 2 - ナフトアミド ;	
N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5 - フルオロ - 2 - ナフトアミド ;	
N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5 - シアノ - 2 - ナフトアミド ;	
N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5 - クロロ - 2 - ナフトアミド ;	
N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5 - ブロモ - 2 - ナフトアミド ;	20
N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5 - ヨード - 2 - ナフトアミド ;	
N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5 - ニトロ - 2 - ナフトアミド ;	
N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5 - エチニル - 2 - ナフトアミド ;	
N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5 - トリフルオロメチル - 2 - ナフトアミド ;	
N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5 - プロブ - 1 - イニル - 2 - ナフトアミド ;	30
N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5 - エテニル - 2 - ナフトアミド ;	
N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5 - (3 - ヒドロキシプロブ - 1 - イニル) - 2 - ナフトアミド ;	
5 - (アセチルアミノ) - N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 2 - ナフトアミド ;	
N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5 - (ホルミルアミノ) - 2 - ナフトアミド ;	
N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8 - メチル - 2 - ナフトアミド ;	40
N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8 - ヒドロキシ - 2 - ナフトアミド ;	
N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8 - メトキシ - 2 - ナフトアミド ;	
N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8 - メルカプト - 2 - ナフトアミド ;	
N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8 - メチルチオ - 2 - ナフトアミド ;	
8 - アミノ - N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 2 - ナフトアミド ;	50

N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8
 - メチルアミノ - 2 - ナフトアミド ;
 N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8
 - フルオロ - 2 - ナフトアミド ;
 N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8
 - シアノ - 2 - ナフトアミド ;
 N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8
 - クロロ - 2 - ナフトアミド ;
 N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8
 - ブロモ - 2 - ナフトアミド ;
 N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8
 - ヨード - 2 - ナフトアミド ;
 N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8
 - ニトロ - 2 - ナフトアミド ;
 N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8
 - エチニル - 2 - ナフトアミド ;
 N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8
 - トリフルオロメチル - 2 - ナフトアミド ;
 N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8
 - プロブ - 1 - イニル - 2 - ナフトアミド ;
 N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8
 - エテニル - 2 - ナフトアミド ;
 N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8
 - (3 - ヒドロキシプロブ - 1 - イニル) - 2 - ナフトアミド ;
 8 - (アセチルアミノ) - N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1]
] ヘプツ - 2 - イル] - 2 - ナフトアミド ;
 N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8
 - (ホルミルアミノ) - 2 - ナフトアミド ;
 N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 7
 - カルバモイル - 2 - ナフトアミド ;
 N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5
 - カルバモイル - 2 - ナフトアミド ; または
 N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8
 - カルバモイル - 2 - ナフトアミド。

10

20

30

【請求項 17】

Q が式 I I である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 18】

R₄ がそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または置換された低級アルキルである、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

R₆ がアミノ保護基である、請求項 18 に記載の化合物。

40

【請求項 20】

R₆ が、H、または独立して F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NH₂、-NH(アルキル)もしくは -N(アルキル)₂ から選択される最高 3 個の置換基で置換されていてもよい低級アルキルである、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

R₁ が H または低級アルキルであり、かつ R₂ が H または低級アルキルである、請求項 20 に記載の化合物。

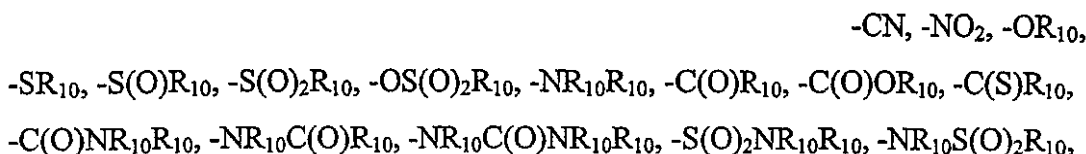
【請求項 22】

少なくとも 1 つの R₄ は H であり、1 つの R₄ は H、または下記のものから選択される 1

50

個の置換基で置換されていてもよい低級アルキル：

【化 1 3】



または独立して F、Cl、Br、I、 R_{13} および R_{15} から選択される最高 4 個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、ただし、低級アルキルが置換されていてもよい場合、この低級アルキルは独立して F、Cl、Br および I から選択される最高 3 個の置換基でさらに置換されていてもよく、さらに R_{10} は H、低級アルキルまたはハロゲン化低級アルキルである、請求項 21 に記載の化合物。

10

【請求項 2 3】

R_1 、 R_2 、および各 R_4 が H である、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

化合物が N - ((1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル) インダン - 5 - カルボキシアミド；またはその医薬的に許容できる塩である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

式 A - L - B の化合物またはその医薬的に許容できる塩：

20

[式中：

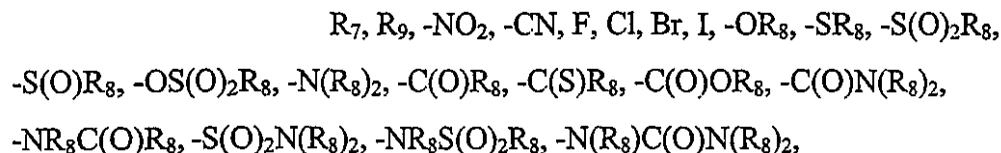
A は、1 S、2 R および 4 R 立体化学構造をもつ 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン環であり；

L は、連結部分であり、この連結部分はヘプタン環の C - 2 炭素にエキソ配向で結合しており；

B は、フェニル、ナフチル、または 5 - もしくは 6 - 員飽和もしくは部分不飽和環に縮合したフェニルであり、これらはすべて、原子価において可能であれば最高 4 個の下記の置換基で置換されていてもよく：アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化ヘテロシクロアルキル、置換アルキル、置換アルケニル、置換アルキニル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、ラクタムヘテロシクロアルキル、

30

【化 1 4】

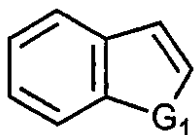


独立して F、Cl、Br、I、 R_{13} および R_{15} から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、または独立して F、Cl、Br、I、 R_{13} および R_{15} から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよいナフチル；あるいは原子価において可能であれば炭素原子は = O または = S で置換されていてもよく；

40

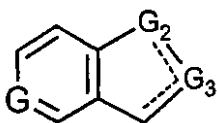
R_7 は、5 - 員ヘテロ芳香族単環式部分であり、独立して = N - 、 - N (R_{20}) - 、 - O - および - S - よりなる群から選択される 1 ~ 3 個の異種原子を環内に含有し、 R_{17} から選択される 0 ~ 1 個の置換基を有し、さらに、独立して F、Cl、Br または I から選択される 0 ~ 3 個の置換基を有し；あるいは R_7 は、6 - 員環が 5 - 員環に縮合した次式を含む 9 - 員縮合環部分であり：

【化 15】



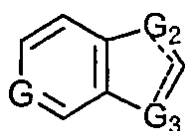
(式中、 G_1 は O、S または NR_{20} である)、

【化 16】



(式中、 G は $C(R_{14})$ または N であり、 G_2 および G_3 はそれぞれ独立して $C(R_{14})_2$ 、 $C(R_{14})$ 、O、S、N および $N(R_{20})$ から選択され、ただし G_2 と G_3 の両方が同時に O または S であることはない)、または

【化 17】



(式中、 G は $C(R_{14})$ または N であり、 G_2 および G_3 はそれぞれ独立して $C(R_{14})_2$ 、 $C(R_{14})$ 、O、S、N および $N(R_{20})$ から選択される)；9 - 員二環式環は R_{17} から選択される 0 ~ 1 個の置換基を有し、独立して F、Cl、Br または I から選択される 0 ~ 3 個の置換基を有し； R_7 部分は、式 I に定めた他の置換基に、いずれかの環の原子価において可能な任意の位置で結合し；

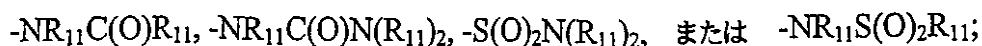
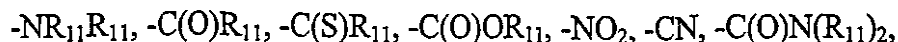
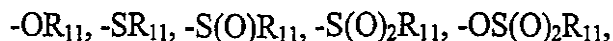
R_8 はそれぞれ独立して、H、アルキル、ハロゲン化アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、 R_7 、 R_9 、独立して F、Cl、Br、I、 R_{13} および R_{15} から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、または独立して F、Cl、Br、I、 R_{13} および R_{15} から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよいナフチルであり；

R_9 は、6 - 員ヘテロ芳香族単環式部分であり、= N - から選択される 1 ~ 3 個の異種原子を環内に含有し、 R_{17} から選択される 0 ~ 1 個の置換基を有し、独立して F、Cl、Br または I から選択される 0 ~ 3 個の置換基を有し；あるいは R_9 は 10 - 員ヘテロ芳香族二環式部分であり、一方または両方の環内に = N - から選択される 1 ~ 3 個の異種原子を含有し、キノリニルまたはイソキノリニルが含まれるがこれらに限定されず、10 - 員縮合環部分はそれぞれ R_{17} から選択される 0 ~ 1 個の置換基を有し、独立して F、Cl、Br または I から選択される 0 ~ 3 個の置換基を有し； R_9 部分は、式 I に定めた他の置換基に、いずれかの環の原子価において可能な任意の位置で結合し；

R_{11} はそれぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化シクロアルキル、またはハロゲン化ヘテロシクロアルキルであり；

R_{12} は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化ヘテロシクロアルキル、置換アルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、

【化 18】



10

20

30

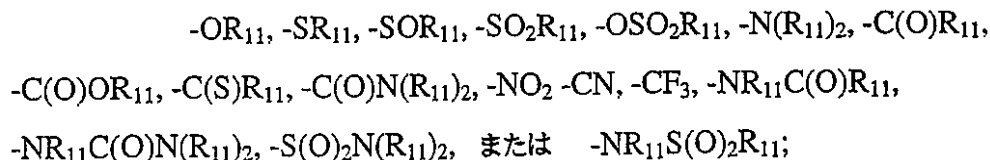
40

50

であり；

R_{13} は、下記のものであり；

【化 19】



R_{14} は、H または R_{19} であり；

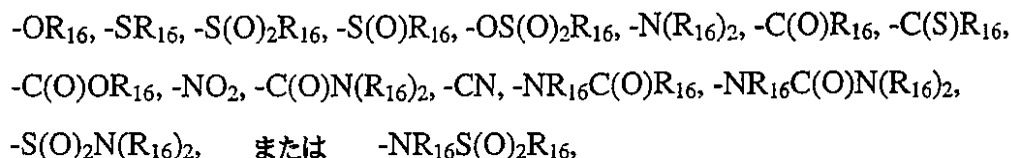
R_{15} は、ラクタムヘテロシクロアルキル、 R_7 、 R_9 、または R_{19} であり；

R_{16} はそれぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、またはハロゲン化シクロアルキルであり；

R_{19} は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニルまたはナフチルであり、これらはそれぞれ独立して下記のものから選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく；

【化 20】

F, Cl, Br, I,



シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルは、さらに = O または = S で置換されていてもよく；

R_{20} は、H、アルキル、ハロゲン化アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、置換シクロアルキル、フェニル、 $-SO_2R_8$ であるか、または R_{12} から選択される 1 個の置換基を有し、さらに、独立して F、Cl、Br もしくは I から選択される 0 ~ 3 個の置換基を有するフェニルである】。

【請求項 26】

請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物、抗精神病薬、および医薬的に許容できる賦形剤を含む、医薬組成物。 30

【請求項 27】

化合物および抗精神病薬を独立して療法有効な間隔で直腸、局所、経口、舌下または非経口投与する、請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

化合物を、1 日当たり哺乳動物の体重 1 kg につき約 0.001 ~ 約 100 mg の量で投与する、請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

化合物を、1 日当たり哺乳動物の体重 1 kg につき約 0.1 ~ 約 50 mg の量で投与する、請求項 26 に記載の医薬組成物。 40

【請求項 30】

組成物が請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物および医薬的に許容できる賦形剤を含む、請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

化合物を療法有効な間隔で直腸、局所、経口、舌下または非経口投与する、請求項 30 に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

化合物を、1 日当たり哺乳動物の体重 1 kg につき約 0.001 ~ 約 100 mg の量で投与する、請求項 30 に記載の医薬組成物。

【請求項 33】

10

20

30

40

50

化合物を、1日当たり哺乳動物の体重1kgにつき約0.1～約50mgの量で投与する、請求項30に記載の医薬組成物。

【請求項34】

療法有効量の7ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニストの投与により疾患または状態を処置して哺乳動物の症状を軽減させるための医薬の製造における、請求項1～25のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項35】

疾患または状態が、アルツハイマー病の認知および注意欠陥症状、アルツハイマー病などの疾患に関連する神経変性、初老期痴呆（軽症認知障害）、または老年性痴呆である、請求項34に記載の使用。

10

【請求項36】

疾患または状態が統合失調症または精神病である、請求項34に記載の使用。

【請求項37】

療法有効量の7ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニストおよび抗精神病薬を療法有効間隔で投与することにより哺乳動物の症状が軽減する、請求項36に記載の使用。

【請求項38】

疾患または状態がうつ病、不安、全般性不安障害、または心的外傷後ストレス障害である、請求項34に記載の使用。

【請求項39】

疾患または状態が注意欠陥障害または活動亢進性注意欠陥障害である、請求項34に記載の使用。

20

【請求項40】

疾患または状態が、気分障害および感情障害、筋萎縮性側索硬化症、境界型人格障害、外傷性脳傷害、全般的および脳腫瘍関連の行動および認知問題、エイズ痴呆症候群、ダウン症候群関連痴呆、レーヴィ小体関連痴呆、ハンチントン病、パーキンソン病、遅発性ジスキネジア、ピック病、神経性大食症および神経性無食欲症を含む摂食調節異常、禁煙および依存薬物停止に関連する離脱症状、ジル・ド・ラ・ツレット症候群、加齢性黄斑変性症、緑内障、緑内障関連神経変性、または疼痛関連症状である、請求項34に記載の使用。

【請求項41】

哺乳動物に療法有効量の請求項1～25のいずれか1項に記載の化合物を投与することを含む、その必要がある哺乳動物において7ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニストの投与により哺乳動物の症状を軽減させる、疾患または状態の処置方法。

30

【請求項42】

疾患または状態が、アルツハイマー病の認知および注意欠陥症状、アルツハイマー病などの疾患に関連する神経変性、初老期痴呆（軽症認知障害）、または老年性痴呆である、請求項41に記載の方法。

【請求項43】

疾患または状態が統合失調症または精神病である、請求項41に記載の方法。

【請求項44】

療法有効量の7ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニストおよび抗精神病薬を療法有効間隔で投与することにより哺乳動物の症状が軽減する、請求項41に記載の方法。

40

【請求項45】

疾患または状態がうつ病または不安および全般性不安障害および心的外傷後ストレス障害である、請求項41に記載の方法。

【請求項46】

疾患または状態が注意欠陥障害または活動亢進性注意欠陥障害である、請求項41に記載の方法。

【請求項47】

疾患または状態が、気分障害および感情障害、筋萎縮性側索硬化症、境界型人格障害、外傷性脳傷害、全般的および脳腫瘍関連の行動および認知問題、エイズ痴呆症候群、ダウン

50

症候群関連痴呆、レーヴィ小体関連痴呆、ハンチントン病、パーキンソン病、遅発性ジスキネジア、ピック病、神経性大食症および神経性無食欲症を含む摂食調節異常、禁煙および依存薬物停止に関連する離脱症状、ジル・ド・ラ・ツレット症候群、加齢性黄斑変性症、緑内障、緑内障関連神経変性、または疼痛関連症状である、請求項41に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

ニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)は中枢神経系(CNS)活動において大きな役割を果たす。特にそれらは認知、学習、気分、情動および神経保護に関与することが知られている。幾つかのタイプのニコチン性アセチルコリン受容体があり、それぞれがCNS機能の調節において異なる役割をもつと思われる。ニコチンはそのような受容体のすべてに作用し、多様な活性をもつ。残念ながらそれらの活性がすべて望ましいわけではない。事実、ニコチンの最も望ましくない特性のひとつは、その嗜癖性、および有効性と安全性の比が低いことである。本発明は、この大きなリガンドゲート(ligand-gated)チャンネル受容体ファミリーの他の近縁メンバーと比較して7nAChRに対してより大きな作用をもつ分子に関する。したがって本発明は、副作用がより少ない有効薬物分子である化合物を提供する。

10

【0002】

発明の背景

細胞表面受容体は一般に卓越した有効な薬物ターゲットである。nAChRは、神経活動および脳機能を制御する大きなリガンドゲートイオンチャンネルファミリーを含む。これらの受容体は五量体構造をもつ。哺乳動物において、このファミリーは、9種類のサブユニットおよび4種類のサブユニットから構成され、これらが共集合して、異なる薬理活性をもつ多数のサブタイプの受容体を形成する。アセチルコリンはこれらのサブタイプすべての内因性調節物質であるが、ニコチンはすべてのnAChRを非選択的に活性化する。

20

【0003】

7nAChRは、試験するのが困難なターゲットであることが分かっている受容体系のひとつである。天然7nAChRは、大部分の哺乳動物細胞系において、ルーティンに安定に発現させることができない(Cooper and Millar, Nature, 366(6454), p. 360-4, 1997)。7nAChRの機能アッセイを困難にしている他の特色は、この受容体が急速に(100ミリ秒)不活性化されることである。この急速な不活性化のため、チャンネル活性の測定に使用できる機能アッセイ法が大幅に制限される。

30

【0004】

最近、7nAChRのN-末端リガンド結合ドメインと5-HT₃受容体のポア形成性C末端ドメインとの間で形成されるキメラ受容体が、アフリカツメガエル(Xenopus)卵母細胞においてニコチン性アゴニスト感受性を維持した状態で良好に発現することをEiseleらが指摘した(Eisele et al., Nature, 366(6454), p. 479-83, 1993)。Eiseleらは、鳥(ニワトリ)形7nAChR受容体のN-末端とマウス形5-HT₃遺伝子のC末端を用いた。しかし、生理的条件下で、7nAChRはカルシウムイオンチャンネルであり、一方5-HT₃Rはナトリウムおよびカリウムチャンネルである。実際にEiseleらは、ニワトリ7nAChR/マウス5-HT₃Rは天然7nAChRと全く異なる挙動を示し、ポア要素がカルシウムを伝導せず、実際にはカルシウムイオンで遮断されると教示している。WO 00/73431には、5-HT₃Rをカルシウム伝導性にする事ができるアッセイ条件が報告されている。このアッセイ法を用いて、この受容体におけるアゴニスト活性をスクリーニングできる。

40

【0005】

USP 6,255,490には、コリン作動性受容体リガンドとしての7-アザピシクロ

50

[2 . 2 . 1] - ヘプタンおよび - ヘプテン誘導体が開示されている。

U S P 6 , 1 1 7 , 8 8 9 には、鎮痛薬および抗炎症薬としての 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] - ヘプタンおよび - ヘプテン誘導体が開示されている。

【 0 0 0 6 】

U S P 6 , 0 6 0 , 4 7 3 には、コリン作動性受容体リガンドとしての 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] - ヘプタンおよび - ヘプテン誘導体が開示されている。

U S P 6 , 0 5 4 , 4 6 4 には、療法、特に精神障害および知能欠陥障害の治療および予防に有用な、かつ中間体として有用なカルバミン酸アザビシクロエステル、ならびに合成における中間体の使用が開示されている。

【 0 0 0 7 】

U S P 5 , 9 7 7 , 1 4 4 には、ベンジリデン - およびシンナミリデン - アナバセイン (a n a b a s e i n e) 類に関する組成物、ならびにニコチン性サブタイプの脳受容体の欠損または機能異常に関連する状態の治療にこれらの組成物を使用する方法が開示されている。これらの組成物は 7 受容体サブタイプをターゲティングし、 4 2 その他の受容体サブタイプをほとんどまたは全く活性化しない。

【 0 0 0 8 】

U S P 5 , 9 1 9 , 7 9 3 には、血漿のコレステロール値を低下させるのに有用な複素環式誘導体が開示されている。

U S P 5 , 7 4 1 , 8 1 9 には、アリアルスルホニルベンゼン誘導体、ならびに X a 因子阻害薬としてのそれらの使用が動脈および静脈血栓閉塞性障害、炎症、癌および神経変性性疾患の治療に有用であると開示されている。

【 0 0 0 9 】

U S P 5 , 7 2 3 , 1 0 3 には、置換ベンズアミドおよび放射性リガンド類似体、ならびにこれらの化合物を 5 - H T ₃ 受容体の同定およびそれに関連する異常な状態の検出と治療に使用する方法が開示されている。

【 0 0 1 0 】

U S P 5 , 5 7 6 , 4 3 4 には、5 - H T ₃ 受容体アンタゴニストである 2 - (1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクツ - 3 - イル) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンズ [d e] イソキノリン - 1 - オン、その医薬的に許容できる塩類を製造するための新規方法、ならびにその中間体が開示されている。

【 0 0 1 1 】

U S P 5 , 5 6 1 , 1 4 9 には、単環または二環の炭素環式または複素環式カルボン酸エステルまたはアミドまたはイミダゾリルカルバゾールを、ストレス関連精神障害の治療、覚醒の増強、鼻炎もしくはセロトニン誘発性障害の治療に適した医薬の製造、および / またはその生物学的利用能を高めるための他の有効薬剤との併用、または鼻投与に使用することが開示されている。

【 0 0 1 2 】

U S P 5 , 2 9 0 , 9 3 8 には、3 - アミノキヌクリジンの光学活性形カルボン酸アミン、一般に N - (アミノキヌクリジニル - 3) - アルキルアミド [ここでアルキルは、一般式 C _n H _(2 n + 1) の直鎖または分枝鎖炭化水素鎖、好ましくは C H ₃ または C ₂ H ₅ である] およびその製造が開示されている。これらを加水分解して光学活性形 3 - アミノキヌクリジンにすることができる。

【 0 0 1 3 】

U S P 5 , 2 7 3 , 9 7 2 には、新規な 2 - 置換 - 3 - キヌクリジニルアリアルカルボキシアミドおよびアリアルチオカルボキシアミドならびに対応するアリアルカルボン酸エステルが開示されている。これらは、温血動物において胃の前運動 (p r o k i n e t i c) 、鎮吐、抗不安および 5 - H T (セロトニン) アンタゴニスト作用を示す療法薬として有用である。

【 0 0 1 4 】

U S P 5 , 2 3 7 , 0 6 6 には、3 - アミノキヌクリジンのアミド誘導体の絶対立体配置

10

20

30

40

50

Sの鏡像異性体、それらの製造方法、ならびに胃運動作用および鎮吐作用関連の活性をもつ医薬品としてのそれらの使用が開示されている。

【0015】

USP5, 236, 931には、温血動物において抗不安、抗精神病、認知改善、鎮吐、および胃の前運動作用を示す療法薬として有用な新規3-キヌクリジニルベンズアミドおよびベンゾエートが開示されている。

【0016】

USP5, 206, 246には、抗不安作用性R-N-(1-アザピシクロ[2.2.2]オクツ-3-イル)ベンズアミドおよびチオベンズアミド、それらのN-オキシド、ならびにその医薬的に許容できる塩類が開示されている。好ましい化合物はR-(+)-4-アミノ-N-(1-アザピシクロ[2.2.2]オクツ-3-イル)-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドである。

10

【0017】

USP5, 106, 843には、5-HT₃アンタゴニストとして有用な複素環式化合物が開示されている。

USP5, 084, 460には、N-(3-キヌクリジニル)-2-ヒドロキシベンズアミドおよびチオベンズアミドを用いる治療方法が開示されている。これらの療法薬は温血動物において、抗不安、抗精神病、および認知改善作用を示すことが開示されている。

【0018】

USP5, 070, 095には、ベンゼン環が塩基性置換アミノメチレンアミノ基で置換された新規な1-(アザピシクロ[2.2.2]オクツ-3-または-4-イル)ベンズアミドが開示されている。これらは嘔吐(癌に対する化学療法および放射線療法による嘔吐を含む)、不安および胃排出障害の治療に有用であることが見いだされた。

20

【0019】

USP5, 057, 519には、5-HT₃アンタゴニストがアヘン耐性の軽減に有用であることが開示されている。

USP5, 039, 680には、依存誘発性薬剤への依存性の予防または軽減における5-HT₃アンタゴニストが開示されている。

【0020】

USP5, 025, 022には、S-N-(1-アザピシクロ[2.2.2]オクツ-3-イル)ベンズアミドおよびチオベンズアミド、それらのN-オキシド、ならびにその医薬的に許容できる塩類を用いて、統合失調症(精神分裂病、schizophrenia)および/または精神病を治療または予防する方法が開示されている。好ましい化合物はS(-)-4-アミノ-N-(1-アザピシクロ[2.2.2]オクツ-3-イル)-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドである。

30

【0021】

USP5, 017, 580には、記憶増強作用性R-N-(1-アザピシクロ[2.2.2]オクツ-3-イル)ベンズアミドおよびチオベンズアミド、それらのN-オキシド、ならびにその医薬的に許容できる塩類が開示されている。好ましい化合物はR-(+)-4-アミノ-N-(1-アザピシクロ[2.2.2]オクツ-3-イル)-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドである。

40

【0022】

USP4, 908, 370には、抗不安作用性N-(1-アザピシクロ[2.2.2]オクツ-3-イル)ベンズアミドおよびチオベンズアミドが抗不安活性、特に麻薬などの摂取物質からの離脱により誘発される不安に対する活性をもつことが開示されている。

【0023】

USP4, 877, 794には、2-アルコキシ-N-(1-アザピシクロ[2.2.2]オクツ-3-イル)ベンズアミドおよびチオベンズアミドの組成物、ならびに統合失調症の治療におけるその使用が開示されている。

【0024】

50

USP 4, 877, 780には、望ましくない副作用が少ない鎮吐薬としてそれらを有用なものにする医薬特性をもつ、鎮吐作用性N-置換ベンズアミドが開示されている。

USP 4, 870, 181には、2-アルコキシ-N-(1-アザピシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)アミノベンズアミドの製造方法が開示されている。

【0025】

USP 4, 835, 162には、喫煙抑制薬としてのニコチンアゴニストおよびアンタゴニストが開示されている。

USP 4, 820, 715には、鎮吐作用性キヌクリジニルベンズアミドが開示されている。これらの化合物は、癌患者における化学療法誘発嘔吐を治療するのに特に有用である。これらの化合物のうちあるものは、胃運動欠陥に関連する障害にも有用である。

10

【0026】

USP 4, 803, 199には、セロトニンMアンタゴニストとして医薬に用いる複素環式酸エステルおよびアミドまたはアルキレン架橋ペペリジンが開示されている。

USP 4, 798, 829には、胃運動増強活性および/または鎮吐活性および/または5-HT受容体アンタゴニスト活性をもつ1-アザピシクロ[3.2.2]ノナン誘導体が開示されている。

【0027】

USP 4, 721, 720には、嘔吐、不安および/または過敏性腸症候群の治療方法が開示されている。

USP 4, 717, 563には、非白金系抗癌薬により起きる嘔吐を軽減する方法における、2-アルコキシ-N-(1-アザピシクロ[2.2.2]オクツ-3-イル)ベンズアミドおよびチオベンズアミドが開示されている。

20

【0028】

USP 4, 657, 911には、3-アミノキヌクリジン誘導体、ならびに胃腸運動機能増強薬および医薬協力剤としてのその使用が開示されている。

USP 4, 605, 652には、アリールアミド(およびアリールチオアミド)-アザピシクロアルカン、ならびにその医薬的に許容できる酸付加塩、水和物およびアルコールを用いて、記憶を増強し、または記憶欠損を補正する方法が開示されている。

【0029】

USP 4, 593, 034には、胃運動活性および鎮吐活性をもつ2-アルコキシ-N-(1-アザピシクロ[2.2.2]オクツ-3-イル)ベンズアミドおよびチオベンズアミドが開示されている。

30

【0030】

USP 4, 093, 734には、抗不安薬、鎮痙薬、鎮吐薬および潰瘍発生阻害薬として有用なアミノ-安息香酸アミドが開示されている。

USP 3, 702, 324には、置換アニリンおよびアルキルピペリジンの3, 4, 5-トリメトキシベンズアミドが開示されている。これらは中枢神経系に特異的作用を及ぼし、これより若干低い作用を筋機能に及ぼし、したがって精神安定薬として有用である。

【0031】

WO 01/60821には、新規なピアリールカルボキシアミドが開示されている。

40

WO 01/36417 A1には、新規なN-アザピシクロアミド誘導体、ならびに療法、特に精神障害および知能欠陥障害の治療および予防における使用が開示されている。

【0032】

WO 01/29304には、キヌクリジンアクリルアミドが開示されている。

WO 00/73431には、7nAChRおよび5-HT₃Rにおける化合物の親和性および選択性を直接測定するための2種類の結合アッセイ法が開示されている。これらの機能および結合アッセイ法を組み合わせ用い、7nAChRの選択的アゴニストである化合物を同定できる。

【0033】

WO 97/30998には、療法に有用なカルバミン酸アザピシクロエステルが開示され

50

ている。

WO 92 / 15579 には、多環式第三級アミンポリ芳香族スクアレンシンターゼ阻害薬、およびそれらの化合物を用いて血清コレステロール濃度を低下させるための治療方法が開示されている。

【0034】

WO 92 / 11259 には、5-HT₃ 受容体アンタゴニスト活性をもつハロゲン化安息香酸アザピシクロアミドまたはエステルが開示されている。

WO 91 / 09593 には、吐き気、徐脈、または低血圧症関連の心筋不安定を治療するための5-HT₃ アンタゴニストが開示されている。

【0035】

FR 2 625 678 には、食事制限薬として有用なN-(キヌクリジン-3-イル)-ベンズアミドおよびチオベンズアミドが開示されている。

Bioorg. & Med. Chem. Lett. 11 (2001) 319-321 には、5-HT₃ アンタゴニストであるトロピセトロン(tropisetron) (ICS 205-930) が有効かつ選択的な7ニコチン受容体部分アゴニストであると述べられている。

【0036】

Behavioral Brain Res., 113 (2000) 169-181 には、GTS-21として知られるDMXB Aを用いるアルツハイマー病の治療に脳7ニコチン受容体が重要な療法ターゲットであろうと述べられている。

【0037】

Eur. J. Med. Chem., 34 (1999) 415-422 には、ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸アミドおよびエステルが新規構造クラスの5-HT₃ リガンドであると述べられている。

【0038】

発明の概要

一般に本発明には、式A-L-Bの化合物またはその医薬的に許容できる塩が含まれる。式中、Aは、1S、2Rおよび4R立体化学構造をもつ7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン環であり；Lは、アミド、チオアミド、アクリルアミド、アクリルチオアミド、プロピオールアミドまたはプロピオールチオアミドを含む連結部分であり、これらの連結部分はヘプタン環のC-2炭素にエキソ配向で結合し；Bは、フェニル、ナフチル、または5-もしくは6-員飽和もしくは部分不飽和環に縮合したフェニルであり、これらはすべて、原子価において可能であれば本明細書に定める1個以上の下記の置換基で置換されていてもよい：アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化ヘテロシクロアルキル、置換アルキル、置換アルケニル、置換アルキニル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、ラクタムヘテロシクロアルキル、

【0039】

【化1】

R₇, R₉, -NO₂, -CN, F, Cl, Br, I,

-OR₈, -SR₈, -S(O)₂R₈, -S(O)R₈, -OS(O)₂R₈, -N(R₈)₂, -C(O)R₈, -C(S)R₈, -C(O)OR₈,

-C(O)N(R₈)₂, -NR₈C(O)R₈, -S(O)₂N(R₈)₂, -NR₈S(O)₂R₈, -N(R₈)C(O)N(R₈)₂,

【0040】

独立してF、Cl、Br、I、R₁₃ およびR₁₅ から選択される1~4個の置換基で置換されていてもよいフェニル、または独立してF、Cl、Br、I、R₁₃ およびR₁₅ から選択される1~4個の置換基で置換されていてもよいナフチル；あるいは原子価において可能であれば炭素原子は=Oまたは=Sで置換されていてもよい。Bは、Bの原子価

10

20

30

40

50

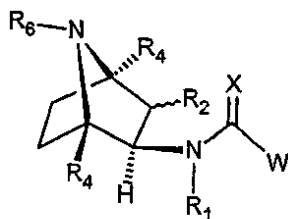
において可能な任意の位置で L に結合している。

【 0 0 4 1 】

本発明は、式 I の化合物：

【 0 0 4 2 】

【 化 2 】



式 I

10

【 0 0 4 3 】

またはその医薬組成物、医薬的に許容できる塩、ラセミ混合物もしくは純粋な鏡像異性体を開示する：

式中、7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン環の立体化学的配置は 1 S , 4 R であり、C - 2 炭素における窒素置換基はエキソ配向を有し、R であり；

X は、O または S であり；

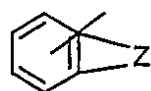
W は、- Q、- C = C - Q または - C - C - Q であり；

20

Q は、アリールであり、このアリールは原子価において可能な任意の位置でコア分子への結合をもつことができ、ただしコア分子へのそのような結合は 1 つしかなく、あるいは式 I I の基であり；

【 0 0 4 4 】

【 化 3 】



式 II

30

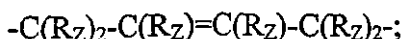
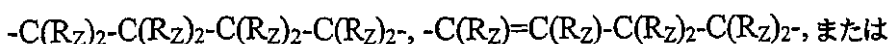
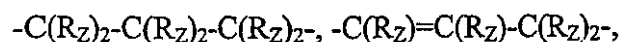
【 0 0 4 5 】

式 I I のフェニル環は、独立して F、Cl、Br、I、R₃ から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく、または原子価において可能な任意の位置におけるコア分子への結合であり、ただしコア分子へのそのような結合は 1 つしかなく；

Z は、下記のものであり；

【 0 0 4 6 】

【 化 4 】



40

【 0 0 4 7 】

R_Z は、H、R₃、または原子価において可能な任意の位置におけるコア分子への結合であり、ただしコア分子へのそのような結合は 1 つしかなく；

R₁ は、H、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、またはアリールであり；

R₂ は、H、アルキル、ハロゲン化アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、またはアリールであり；

R₃ はそれぞれ独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、

50

ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化ヘテロシクロアルキル、置換アルキル、置換アルケニル、置換アルキニル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、ラクタムヘテロシクロアルキル、

【 0 0 4 8 】

【 化 5 】

$R_7, R_9, -OR_8, -SR_8, -S(O)_2R_8, -S(O)R_8, -OS(O)_2R_8, F, Cl, Br, I, -N(R_8)_2, -C(O)R_8,$
 $-C(S)R_8, -C(O)OR_8, -CN, -C(O)N(R_8)_2, -NR_8C(O)R_8, -S(O)_2N(R_8)_2, -NR_8S(O)_2R_8,$
 $-NO_2, -N(R_8)C(O)N(R_8)_2,$

10

【 0 0 4 9 】

独立して F, Cl, Br, I, R_{13} および R_{15} から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、または独立して F, Cl, Br, I, R_{13} および R_{15} から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよいナフチルであり；あるいは 2 個の R_3 基が同一炭素原子に結合して一緒に $=O$ または $=S$ を形成していてもよく；

R_4 はそれぞれ独立して、 H 、アルキル、または置換アルキルであり；

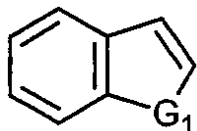
R_6 は、 H 、アルキル、アミノ保護基であるか、または下記のものから選択される 1 ~ 3 個の置換基を有するアルキル基であり： $F, Cl, Br, I, -OH, -CN, -NH_2, -NH(アルキル), -N(アルキル)_2$ ；

R_7 は、5 - 員ヘテロ芳香族単環式部分であり、独立して $=N-$ 、 $-N(R_{20})-$ 、 $-O-$ および $-S-$ よりなる群から選択される 1 ~ 3 個の異種原子を環内に含有し、 R_{17} から選択される 0 ~ 1 個の置換基を有し、さらに、独立して F, Cl, Br または I から選択される 0 ~ 3 個の置換基を有し；あるいは R_7 は、6 - 員環が 5 - 員環に縮合した次式を含む 9 - 員縮合環部分であり；

20

【 0 0 5 0 】

【 化 6 】



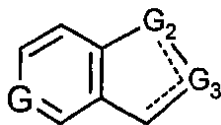
30

【 0 0 5 1 】

(式中、 G_1 は O, S または NR_{20} である)、

【 0 0 5 2 】

【 化 7 】



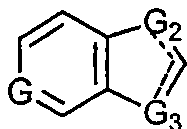
【 0 0 5 3 】

(式中、 G は $C(R_{14})$ または N であり、 G_2 および G_3 はそれぞれ独立して $C(R_{14})_2, C(R_{14}), O, S, N$ および $N(R_{20})$ から選択され、ただし G_2 と G_3 の両方が同時に O または S であることはない)、または

40

【 0 0 5 4 】

【 化 8 】



【 0 0 5 5 】

(式中、 G は $C(R_{14})$ または N であり、 G_2 および G_3 はそれぞれ独立して $C(R_{14})_2, C(R_{14}), O, S, N$ および $N(R_{20})$ から選択され、ただし G_2 と G_3 の両方が同時に O または S であることはない)、または

50

4) 2、C(R₁₄)、O、S、NおよびN(R₂₀)から選択される)；9-員二環式環はR₁₇から選択される0～1個の置換基を有し、独立してF、Cl、BrまたはIから選択される0～3個の置換基を有し；R₇部分は、式Iに定めた他の置換基に、いずれかの環の原子価において可能な任意の位置で結合し；

R₈はそれぞれ独立して、H、アルキル、ハロゲン化アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、R₇、R₉、独立してF、Cl、Br、I、R₁₃およびR₁₅から選択される1～4個の置換基で置換されていてもよいフェニル、または独立してF、Cl、Br、I、R₁₃およびR₁₅から選択される1～4個の置換基で置換されていてもよいナフチルであり；

R₉は、6-員ヘテロ芳香族単環式部分であり、=N-から選択される1～3個の異種原子を環内に含有し、R₁₇から選択される0～1個の置換基を有し、独立してF、Cl、BrまたはIから選択される0～3個の置換基を有し；あるいはR₉は10-員ヘテロ芳香族二環式部分であり、一方または両方の環内に=N-から選択される1～3個の異種原子を含有し、キノリニルまたはイソキノリニルが含まれるがこれらに限定されず、10-員縮合環部分はそれぞれR₁₇から選択される0～1個の置換基を有し、独立してF、Cl、BrまたはIから選択される0～3個の置換基を有し；R₉部分は、式Iに定めた他の置換基に、いずれかの環の原子価において可能な任意の位置で結合し；

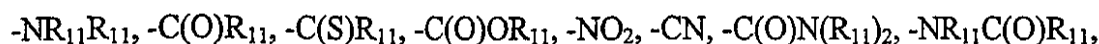
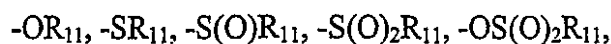
R₁₀はそれぞれ独立して、H；アルキル；シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；R₇；R₉；R₁₃から選択される1個の置換基で置換されたアルキル；R₁₃から選択される1個の置換基で置換されたシクロアルキル；R₁₃から選択される1個の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル；ハロゲン化アルキル；ハロゲン化シクロアルキル；ハロゲン化ヘテロシクロアルキル；または独立してF、Cl、Br、I、R₁₃およびR₁₅から選択される1～4個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり；

R₁₁はそれぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化シクロアルキル、またはハロゲン化ヘテロシクロアルキルであり；

R₁₂は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化ヘテロシクロアルキル、置換アルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、

【0056】

【化9】



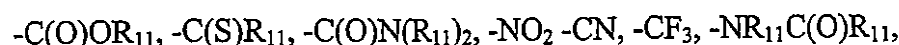
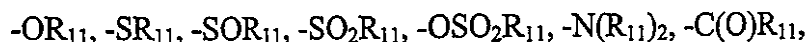
【0057】

であり；

R₁₃は、下記のものであり；

【0058】

【化10】



【0059】

R₁₄は、HまたはR₁₉であり；

R₁₅は、ラクタムヘテロシクロアルキル、R₇、R₉、またはR₁₉であり；

10

20

30

40

50

R_{16} はそれぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、またはハロゲン化シクロアルキルであり；

R_{17} は、アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、これらはそれぞれ独立して下記のものから選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく；

【 0 0 6 0 】

【 化 1 1 】

F, Cl, Br, I, $-OR_{16}$, $-SR_{16}$, $-S(O)_2R_{16}$,

$-S(O)R_{16}$, $-OS(O)_2R_{16}$, $-N(R_{16})_2$, $-C(O)R_{16}$, $-C(S)R_{16}$, $-C(O)OR_{16}$, $-NO_2$,

$-C(O)N(R_{16})_2$, $-CN$, $-NR_{16}C(O)R_{16}$, $-NR_{16}C(O)N(R_{16})_2$, $-S(O)_2N(R_{16})_2$, および

10

$-NR_{16}S(O)_2R_{16}$,

【 0 0 6 1 】

シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルは、さらに = O または = S で置換されていてもよく；

R_{19} は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニルまたはナフチルであり、これらはそれぞれ独立して下記のものから選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく；

【 0 0 6 2 】

【 化 1 2 】

F, Cl, Br, I,

20

$-OR_{16}$, $-SR_{16}$, $-S(O)_2R_{16}$, $-S(O)R_{16}$, $-OS(O)_2R_{16}$, $-N(R_{16})_2$, $-C(O)R_{16}$, $-C(S)R_{16}$,

$-C(O)OR_{16}$, $-NO_2$, $-C(O)N(R_{16})_2$, $-CN$, $-NR_{16}C(O)R_{16}$, $-NR_{16}C(O)N(R_{16})_2$,

$-S(O)_2N(R_{16})_2$, または $-NR_{16}S(O)_2R_{16}$,

【 0 0 6 3 】

シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルは、さらに = O または = S で置換されていてもよく；

R_{20} は、H、アルキル、ハロゲン化アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、置換シクロアルキル、フェニル、 $-SO_2R_8$ であるか、または R_{12} から選択される 1 個の置換基を有し、さらに、独立して F、Cl、Br もしくは I から選択される 0 ~ 3 個の置換基を有するフェニルである。

30

【 0 0 6 4 】

本発明の他の態様は、疾患、障害および/または状態を処置するための医薬の製造における、式 I または式 A - L - B の化合物の使用を提供する。疾患、障害および/または状態は下記のいずれか 1 以上またはその組合わせである：アルツハイマー病の認知および注意欠陥症状、アルツハイマー病などの疾患に関連する神経変性、初老期痴呆（軽症認知障害）、老年性痴呆、統合失調症、精神病、注意欠陥障害、活動亢進性注意欠陥障害、うつ病、不安、全般性不安障害、心的外傷後ストレス障害、気分障害および感情障害、筋萎縮性側索硬化症、境界型人格障害、外傷性脳傷害、全般的および脳腫瘍関連の行動および認知問題、エイズ痴呆症候群（AIDS dementia complex）、ダウン症候群関連痴呆、レーヴィ小体関連痴呆、ハンチントン病、パーキンソン病、遅発性ジスキネジア、ピック病、神経性大食症および神経性無食欲症を含む摂食調節異常、禁煙および依存薬物停止に関連する離脱症状、ジル - ド - ラ - ツレット症候群、加齢性黄斑変性症（age-related macular degeneration）、緑内障、緑内障関連神経変性、または疼痛関連症状。

40

【 0 0 6 5 】

本発明の他の態様は、式 I または式 A - L - B の化合物を用いて疾患、障害および/または状態を治療または予防する方法を提供する。疾患、障害および/または状態は下記のい

50

ずれか 1 以上またはその組合わせである：アルツハイマー病の認知および注意欠陥症状、アルツハイマー病などの疾患に関連する神経変性、初老期痴呆（軽症認知障害）、老年性痴呆、統合失調症、精神病、注意欠陥障害、活動亢進性注意欠陥障害、うつ病、不安、全般性不安障害、心的外傷後ストレス障害、気分障害および感情障害、筋萎縮性側索硬化症、境界型人格障害、外傷性脳傷害、全般的小体および脳腫瘍関連の行動および認知問題、エイズ痴呆症候群、ダウン症候群関連痴呆、レーヴィ小体関連痴呆、ハンチントン病、パーキンソン病、遅発性ジスキネジア、ピック病、神経性大食症および神経性無食欲症を含む摂食調節異常、禁煙および依存薬物停止に関連する離脱症状、ジル - ド - ラ - ツレット症候群、加齢性黄斑変性症、緑内障、緑内障関連神経変性、または疼痛関連症状。

【0066】

他の態様において本発明は、式 I または式 A - L - B の化合物を抗精神病薬 (anti psychotic drug, anti-psychotic agent) と組み合わせて投与することにより、統合失調症または精神病を伴う哺乳動物を処置する方法を含む。本発明化合物と抗精神病薬を同時に、または間隔をおいて投与することができる。同時に投与する場合、本発明化合物と抗精神病薬を単一の医薬組成物に含有させることができる。あるいは、2つの別個の組成物、すなわち本発明化合物を含有する一方の組成物と抗精神病薬を含有する他方の組成物を同時に投与することができる。

10

【0067】

本発明は、本発明化合物、遊離塩基または医薬的に許容できる塩としての本発明の有効化合物および医薬的に許容できるキャリアーを含有する医薬組成物、ならびに同定した疾患を処置する方法をも含む。

20

【0068】

本発明の他の態様は、療法有効量の本発明化合物または本発明化合物を含有する医薬組成物を哺乳動物に投与することを含む方法を提供する。

本発明の態様は、下記の 1 以上の組合わせを含むことができる。

【0069】

X が O である、式 I の化合物。

X が S である、式 I の化合物。

R₁ が H、アルキルまたはシクロアルキルであり、かつ R₂ が H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキルまたはアリールである、式 I の化合物。

30

【0070】

Q がアリールである、式 I の化合物。

Q が式 II である、式 I の化合物。

式 II がインダニル、インデニル、ジヒドロナフチルまたはテトラヒドロナフチルを含む、式 I の化合物。

【0071】

アリールが下記のいずれか 1 以上の組合わせである、式 I の化合物：フェニル、置換フェニル、ナフチルまたは置換ナフチル。

R₄ がそれぞれ独立して、H、低級アルキル、または置換された低級アルキルである、式 I の化合物。

40

【0072】

R₆ がアミノ保護基である、式 I の化合物。

R₆ が、H、または独立して F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NH₂、-NH(アルキル)もしくは -N(アルキル)₂ から選択される最高 3 個の置換基で置換されていてもよい低級アルキルである、式 I の化合物。

【0073】

R₁ が H または低級アルキルであり、かつ R₂ が H または低級アルキルである、式 I の化合物。

少なくとも 1 つの R₄ は H であり、1 つの R₄ は H、または下記のものから選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい低級アルキル：

50

【 0 0 7 4 】

【 化 1 3 】

-CN, -NO₂, -OR₁₀,-SR₁₀, -S(O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -OS(O)₂R₁₀, -NR₁₀R₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(S)R₁₀,-C(O)NR₁₀R₁₀, -NR₁₀C(O)R₁₀, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₀, -S(O)₂NR₁₀R₁₀, -NR₁₀S(O)₂R₁₀,

【 0 0 7 5 】

または独立して F、Cl、Br、I、R₁₃ および R₁₅ から選択される最高 4 個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、ただし、低級アルキルが置換されていてもよい場合、この低級アルキルは独立して F、Cl、Br および I から選択される最高 3 個の置換基でさらに置換されていてもよく、さらに R₁₀ は H、低級アルキルまたはハロゲン化低級アルキルである、式 I の化合物。これにより R₄ の低級アルキルは、原子価がその置換に十分な任意の炭素において、下記のものから選択される 1 個の置換基：

10

【 0 0 7 6 】

【 化 1 4 】

-CN, -NO₂, -OR₁₀, -SR₁₀, -S(O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀,-OS(O)₂R₁₀, -NR₁₀R₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(S)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₀,-NR₁₀C(O)R₁₀, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₀, -S(O)₂NR₁₀R₁₀, -NR₁₀S(O)₂R₁₀,

20

【 0 0 7 7 】

または独立して F、Cl、Br、I、R₁₃ および R₁₅ から選択される最高 4 個の置換基で置換されていてもよいフェニルで置換されていてもよく、独立して F、Cl、Br および I から選択される最高 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい。さらに、R₄ の下記の任意置換基：

【 0 0 7 8 】

【 化 1 5 】

-OR₁₀, -SR₁₀, -S(O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀,-OS(O)₂R₁₀, -NR₁₀R₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(S)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₀,-NR₁₀C(O)R₁₀, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₀, -S(O)₂NR₁₀R₁₀, -NR₁₀S(O)₂R₁₀.

30

【 0 0 7 9 】

について、R₁₀ は H、低級アルキルまたはハロゲン化低級アルキルである。

R₁、R₂、および各 R₄ が H である、式 I の化合物。

化合物が遊離塩基またはその医薬的に許容できる塩としての下記のいずれか 1 以上またはその組合わせである、式 I または式 A - L - B の化合物：3 - アミノ - N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 4 - ヒドロキシベンズアミド；または N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンズアミド。

40

【 0 0 8 0 】

化合物が遊離塩基またはその医薬的に許容できる塩としての下記のいずれか 1 以上またはその組合わせである、式 I または式 A - L - B の化合物：

N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 4 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) ベンズアミド；

N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 4 - (4 - アセトアミドフェノキシ) ベンズアミド；

N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 4 - フェノキシベンズアミド；

50

[illegible]

50

50

[illegible]

50

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

- [illegible]

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4 - (2 - クロロ - 3 H - イミダゾール - 4 - イルオキシ) ベンズアミド ;

[illegible]

[illegible]

50

[illegible]

[illegible]

[illegible]

- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
 - (6 - アセチルピリジン - 2 - イルスルファニル) ベンズアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
 - (6 - アセトアミノピリジン - 2 - イルスルファニル) ベンズアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
 - (6 - シアノピリジン - 2 - イルスルファニル) ベンズアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - イルスルファニル) ベンズアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
 - (5 - メチルピリジン - 3 - イルスルファニル) ベンズアミド ; 10
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
 - (5 - クロロピリジン - 3 - イルスルファニル) ベンズアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イルスルファニル) ベンズアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
 - (5 - トリフルオロメチルピリジン - 3 - イルスルファニル) ベンズアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
 - (5 - アセチルピリジン - 3 - イルスルファニル) ベンズアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
 - (5 - アセトアミノピリジン - 3 - イルスルファニル) ベンズアミド ; 20
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
 - (5 - シアノピリジン - 3 - イルスルファニル) ベンズアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
 - (5 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルスルファニル) ベンズアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
 - (2 - クロロピリジン - 3 - イルスルファニル) ベンズアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
 - (4 - クロロピリジン - 3 - イルスルファニル) ベンズアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
 - (3 - クロロピリジン - 4 - イルスルファニル) ベンズアミド ; または 30
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 4
 - (3 - クロロピリジン - 2 - イルスルファニル) ベンズアミド。

【 0 0 8 1 】

化合物が遊離塩基またはその医薬的に許容できる塩としての下記いずれか 1 以上またはその組合わせである、式 I または式 A - L - B の化合物 : N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 2 - ナフトアミド ; N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 7 - メトキシ - 2 - ナフトアミド ; またはその医薬的に許容できる塩。

【 0 0 8 2 】

化合物が遊離塩基またはその医薬的に許容できる塩としての下記いずれか 1 以上またはその組合わせである、式 I または式 A - L - B の化合物 : 40

- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 7
 - メチル - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 7
 - ヒドロキシ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 7
 - メトキシ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 7
 - メルカプト - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘブツ - 2 - イル] - 7 50

- メチルチオ - 2 - ナフトアミド ;
- 7 - アミノ - N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2
- イル] - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 7
- メチルアミノ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 7
- フルオロ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 7
- シアノ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 7 10
- クロロ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 7
- プロモ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 7
- ヨード - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 7
- ニトロ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 7
- エチニル - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 7 20
- トリフルオロメチル - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 7
- プロブ - 1 - イニル - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 7
- エテニル - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 7
- (3 - ヒドロキシプロブ - 1 - イニル) - 2 - ナフトアミド ;
- 7 - (アセチルアミノ) - N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1
-] ヘプツ - 2 - イル] - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 7 30
- (ホルミルアミノ) - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5
- メチル - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5
- ヒドロキシ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5
- メトキシ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5
- メルカプト - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5 40
- メチルチオ - 2 - ナフトアミド ;
- 5 - アミノ - N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2
- イル] - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5
- メチルアミノ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5
- フルオロ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5
- シアノ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5 50

- クロロ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5
- ブロモ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5
- ヨード - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5
- ニトロ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5
- エチニル - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5 10
- トリフルオロメチル - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5
- プロブ - 1 - イニル - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5
- エテニル - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5
- (3 - ヒドロキシプロブ - 1 - イニル) - 2 - ナフトアミド ;
- 5 - (アセチルアミノ) - N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1]
- ヘプツ - 2 - イル] - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5 20
- (ホルミルアミノ) - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8
- メチル - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8
- ヒドロキシ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8
- メトキシ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8
- メルカプト - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8 30
- メチルチオ - 2 - ナフトアミド ;
- 8 - アミノ - N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2
- イル] - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8
- メチルアミノ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8
- フルオロ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8
- シアノ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8 40
- クロロ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8
- ブロモ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8
- ヨード - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8
- ニトロ - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8
- エチニル - 2 - ナフトアミド ;
- N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8 50

- トリフルオロメチル - 2 - ナフトアミド ;
 N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8
 - プロブ - 1 - イニル - 2 - ナフトアミド ;
 N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8
 - エテニル - 2 - ナフトアミド ;
 N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8
 - (3 - ヒドロキシプロブ - 1 - イニル) - 2 - ナフトアミド ;
 8 - (アセチルアミノ) - N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1]
] ヘプツ - 2 - イル] - 2 - ナフトアミド ;
 N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8 10
 - (ホルミルアミノ) - 2 - ナフトアミド ;
 N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 7
 - カルバモイル - 2 - ナフトアミド ;
 N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 5
 - カルバモイル - 2 - ナフトアミド ; または
 N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 8
 - カルバモイル - 2 - ナフトアミド。

【 0 0 8 3 】

化合物が遊離塩基またはその医薬的に許容できる塩としての N - ((1 S , 2 R , 4 R)
 - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル) インダン - 5 - カルボキシアミド 20
 である、式 I または式 A - L - B の化合物。

【 0 0 8 4 】

式 I の他の化合物群には、 R_z が独立して H または R_3 である化合物が含まれる ; ここで
 R_3 はそれぞれ独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロ
 シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、
 ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化ヘテロシクロアルキル、置換アルキル、置換アル
 ケニル、置換アルキニル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、ラクタムヘ
 テロシクロアルキル、

【 0 0 8 5 】

【 化 1 6 】

30

$R_7, R_9, -OR_8, -SR_8, -S(O)_2R_8, -S(O)R_8,$
 $-OS(O)_2R_8, F, Cl, Br, I, -NR_8R_8, -C(O)R_8, -C(S)R_8, -C(O)OR_8, -CN, -C(O)NR_8R_8,$
 $-NR_8C(O)R_8, -S(O)_2NR_8R_8, -NR_8S(O)_2R_8, -NO_2, -N(R_8)C(O)NR_8R_8,$

【 0 0 8 6 】

独立して F、Cl、Br、I、 R_{13} および R_{15} から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置
 換されていてもよいフェニル、または独立して F、Cl、Br、I、 R_{13} および R_{15}
 から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよいナフチル。式 I の他の化合物群
 には、2 個の R_z が 2 個の R_3 であり、各 R_3 が同一炭素原子に結合して一緒に = O また 40
 は = S を形成した化合物が含まれる。

【 0 0 8 7 】

式 I の他の化合物群には、Q が式 II であり、本明細書において可能な少なくとも 2 個の
 置換基をもち、それらの置換基のうち少なくとも 1 個は下記のいずれか 1 つである化合物
 が含まれる : 置換アルキル、置換アルケニル、置換アルキニル、

【 0 0 8 8 】

【 化 1 7 】

-OR₈, -SR₈, -S(O)₂R₈, -S(O)R₈, -OS(O)₂R₈, -N(R₈)₂, -C(O)R₈, -C(S)R₈, -C(O)OR₈,
 -C(O)N(R₈)₂, -NR₈C(O)R₈, -S(O)₂N(R₈)₂, -NR₈S(O)₂R₈,
 -N(R₈)C(O)N(R₈)₂.

【 0 0 8 9 】

式 I の他の化合物群には、R₃ がそれぞれ独立して下記のいずれかである化合物が含まれる；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化ヘテロシクロアルキル、置換アルキル、置換アルケニル、置換アルキニル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、ラクタムヘテロシクロアルキル、

10

【 0 0 9 0 】

【 化 1 8 】

R₇, R₉, -OR₈, -SR₈, -S(O)₂R₈, -S(O)R₈, -OS(O)₂R₈, F, Cl, Br,
 I, -N(R₈)₂, -C(O)R₈, -C(S)R₈, -C(O)OR₈, -CN, -C(O)N(R₈)₂, -NR₈C(O)R₈,
 -S(O)₂N(R₈)₂, -NR₈S(O)₂R₈, -NO₂, -N(R₈)C(O)N(R₈)₂,

【 0 0 9 1 】

独立して F、Cl、Br、I、R₁₃ および R₁₅ から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、または独立して F、Cl、Br、I、R₁₃ および R₁₅ から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよいナフチル。式 I の他の化合物群には、2 個の R₃ が同一炭素原子に結合して一緒に = O または = S を形成した化合物が含まれる。

20

【 0 0 9 2 】

式 I の他の化合物群には、Q が置換フェニルまたは置換ナフチルであり、独立して R₃ から選択される少なくとも 2 個の置換基をもち、それらの置換基のうち少なくとも 1 個は下記のいずれか 1 つである化合物が含まれる：置換アルキル、置換アルケニル、置換アルキニル、

【 0 0 9 3 】

【 化 1 9 】

-OR₈, -SR₈, -S(O)₂R₈, -S(O)R₈, -OS(O)₂R₈, -N(R₈)₂, -C(O)R₈, -C(S)R₈, -C(O)OR₈,
 -C(O)N(R₈)₂, -NR₈C(O)R₈, -S(O)₂N(R₈)₂, -NR₈S(O)₂R₈,
 -N(R₈)C(O)N(R₈)₂.

30

【 0 0 9 4 】

本発明の他の態様には、式 A - L - B の化合物またはその医薬的に許容できる塩が含まれる。式中、A は、1 S、2 R および 4 R 立体化学構造をもつ 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン環であり；L は、アミド、チオアミド、アクリルアミド、アクリルチオアミド、プロピオールアミドまたはプロピオールチオアミドを含む連結部分であり、これらの連結部分はヘプタン環の C - 2 炭素にエキソ配向で結合し；B は、フェニル、ナフチル、または 5 - もしくは 6 - 員飽和もしくは部分不飽和環に縮合したフェニルであり、これらはすべて、原子価において可能であれば本明細書に定める下記の 1 以上の置換基を含む最高 4 個の置換基で置換されていてもよい：アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化ヘテロシクロアルキル、置換アルキル、置換アルケニル、置換アルキニル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、ラクタムヘテロシクロアルキル、

40

【 0 0 9 5 】

50

【化 2 0】

$R_7, R_9, -NO_2, -CN,$

$F, Cl, Br, I, -OR_8, -SR_8, -S(O)_2R_8, -S(O)R_8, -OS(O)_2R_8, -N(R_8)_2, -C(O)R_8, -C(S)R_8,$
 $-C(O)OR_8, -C(O)N(R_8)_2, -NR_8C(O)R_8, -S(O)_2N(R_8)_2, -NR_8S(O)_2R_8, -$
 $N(R_8)C(O)N(R_8)_2,$

【0096】

独立してF、Cl、Br、I、 R_{13} および R_{15} から選択される1～4個の置換基で置換されていてもよいフェニル、または独立してF、Cl、Br、I、 R_{13} および R_{15} から選択される1～4個の置換基で置換されていてもよいナフチル；あるいは原子価において可能であれば炭素原子は=Oまたは=Sで置換されていてもよい。Bは、Bの原子価において可能な任意の位置でLに結合している。

10

【0097】

本発明には、式Iもしくは式A-L-Bの化合物またはその医薬的に許容できる塩および医薬的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物も含まれる。この医薬組成物を療法有効な間隔で直腸、局所、経口、舌下または非経口投与する。医薬組成物は、1日当たり哺乳動物の体重1kgにつき約0.001～約100mgの量の本発明化合物を送達するように投与される。医薬組成物はまた、1日当たり哺乳動物の体重1kgにつき約0.1～約50mgの量の本発明化合物を送達するように投与される。

20

【0098】

式Iもしくは式A-L-Bの化合物またはその医薬的に許容できる塩および抗精神病薬を含む医薬組成物も含まれる。本発明化合物および抗精神病薬が独立して療法有効な間隔で投与されるように、この医薬組成物を直腸、局所、経口、舌下または非経口投与する。医薬組成物は、1日当たり哺乳動物の体重1kgにつき約0.001～約100mgの量の本発明化合物を送達するように投与される。医薬組成物はまた、1日当たり哺乳動物の体重1kgにつき約0.1～約50mgの量の本発明化合物を送達するように投与される。

【0099】

本発明は、療法有効量の7ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニストの投与により疾患または状態を処置して哺乳動物の症状を軽減させるための医薬の製造における、式Iもしくは式A-L-Bの化合物またはその医薬的に許容できる塩の使用をも含む。

30

【0100】

本発明は、療法有効量の7ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニストの投与により疾患または状態を処置して哺乳動物の症状を軽減させるための医薬の製造における、式Iもしくは式A-L-Bの化合物またはその医薬的に許容できる塩の使用であって、疾患、障害および/または状態が下記のいずれか1以上またはその組合わせである場合をも含む：アルツハイマー病の認知および注意欠陥症状、アルツハイマー病などの疾患に関連する神経変性、初老期痴呆（軽症認知障害）、老年性痴呆、統合失調症、精神病、注意欠陥障害、活動亢進性注意欠陥障害、うつ病、不安、全般性不安障害、心的外傷後ストレス障害、気分障害および感情障害、筋萎縮性側索硬化症、境界型人格障害、外傷性脳傷害、全般的および脳腫瘍関連の行動および認知問題、エイズ痴呆症候群、ダウン症候群関連痴呆、レーヴィ小体関連痴呆、ハンチントン病、パーキンソン病、遅発性ジスキネジア、ピック病、神経性大食症および神経性無食欲症を含む摂食調節異常、禁煙および依存薬物停止に関連する離脱症状、ジル-ド-ラ-ツレット症候群、加齢性黄斑変性症、緑内障、緑内障関連神経変性、または疼痛関連症状。

40

【0101】

本発明には、哺乳動物に療法有効量の式Iもしくは式A-L-Bの化合物またはその医薬的に許容できる塩を投与することを含む、その必要がある哺乳動物において7ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニストの投与により哺乳動物の症状を軽減させる、疾患または状態の処置方法も含まれる。

50

【0102】

本発明には、哺乳動物に療法有効量の式 I もしくは式 A - L - B の化合物またはその医薬的に許容できる塩を投与することを含む、その必要がある哺乳動物において疾患または状態を処置する方法であって、疾患、障害および/または状態が下記のいずれか 1 以上またはその組合せである場合も含まれる：アルツハイマー病の認知および注意欠陥症状、アルツハイマー病などの疾患に関連する神経変性、初老期痴呆（軽症認知障害）、老年性痴呆、統合失調症、精神病、注意欠陥障害、活動亢進性注意欠陥障害、うつ病、不安、全般性不安障害、心的外傷後ストレス障害、気分障害および感情障害、筋萎縮性側索硬化症、境界型人格障害、外傷性脳傷害、全般的および脳腫瘍関連の行動および認知問題、エイズ痴呆症候群、ダウン症候群関連痴呆、レーヴィ小体関連痴呆、ハンチントン病、パーキンソン病、遅発性ジスキネジア、ピック病、神経性大食症および神経性無食欲症を含む摂食調節異常、禁煙および依存薬物停止に関連する離脱症状、ジル - ド - ラ - ツレット症候群、加齢性黄斑変性症、緑内障、緑内障関連神経変性、または疼痛関連症状。

10

【0103】

式 I の化合物は 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン環上に光学活性中心をもち、多数の立体化学的配置を示す可能性がある。エキソおよびエンドという用語は、二環系の橋（橋頭ではない）上の置換基の相対的立体配置を表わす立体化学的接頭辞である。置換基が他の橋のうち大きい方に向いている場合、それはエンドである。置換基が小さい橋の方に向いている場合、それはエキソである。炭素原子上の置換基に応じて、エンドとエキソの配向は異なる立体異性体を生じる可能性がある。たとえば、炭素 1 と 4 が水素で置換され、炭素 2 が窒素含有種に結合している場合、エンド配向は一对の鏡像異性体を生じる可能性がある：1 S , 2 S , 4 R 異性体またはその鏡像異性体である 1 R , 2 R , 4 S 異性体。同様にエキソ配向も、エンド異性体に対してジアステレオマーおよび C - 2 エピマーである他の立体異性体対を生じる可能性がある：1 R , 2 S , 4 S 異性体またはその鏡像異性体である 1 S , 2 R , 4 R 異性体。本発明化合物はエキソ配向で存在する。たとえば $R_2 = R_4 = H$ の場合、式 I の化合物について絶対的な立体化学的配置はエキソ - (2 R) である。

20

【0104】

立体選択的合成により、および/または反応生成物に適宜な精製工程を施すことにより、実質上、光学的に純粋な物質が生成する。光学的に純粋な物質を製造するのに適した立体選択的合成方法、およびラセミ混合物を光学的に純粋な画分に精製する方法は、当技術分野で周知である。

30

【0105】

本発明化合物は、7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン環の C - 2 炭素においてエキソ配向、C - 1 炭素において S 立体配置、C - 2 および C - 4 炭素において R 立体配置をもつ。意外にも、本発明化合物は 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン環系内に 1 S , 2 R , 4 R 立体化学的配置をもたない化合物と比較してはるかに高い活性を示す。たとえば、7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン環系の 1 S , 2 R , 4 R 立体配置をもつ化合物を他の立体化学的配置のものと比較した活性比は、約 100 を超える可能性がある。立体化学的純度は可能な限り高い方が望ましいが、絶対純度は要求されない。たとえば医薬組成物は、それぞれエキソ 2 R 立体配置をもつ 1 種類以上の化合物またはエキソ 2 R と他の立体配置をもつ化合物との混合物を含有してもよい。化合物の混合物の場合、エキソ 2 R 以外の立体配置をもつ種は希釈剤として作用し、医薬組成物の活性を低下させる傾向がある。一般に、化合物の混合物を含有する医薬組成物は、エキソ 2 R 立体配置をもつ種を他の立体配置より高い % で含有する。

40

【0106】

本発明の他の観点および態様は、以下の詳細な説明を実施例および特許請求の範囲の記載と合わせて考慮すれば当業者に明らかになるであろう。本発明は多様な形態の態様で実施できるが、以下に記載するのは本発明の具体例であって、これらの記載は説明のためのものであり、本発明をここに記載する具体的態様に限定するためのものではないことを理解

50

すべきである。

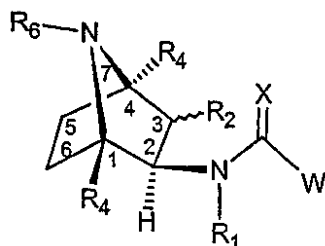
【 0 1 0 7 】

発明の詳細な説明

本発明者らは意外にも、式 I の化合物：

【 0 1 0 8 】

【 化 2 1 】



式 I

10

【 0 1 0 9 】

またはその医薬組成物、医薬的に許容できる塩、ラセミ混合物または純粋な鏡像異性体が、疾患または状態の処置に有用であることを見いだした；

式中、7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン環の立体化学的配置は 1 S , 4 R であり、C - 2 炭素における窒素置換基はエキソ配向を有し、R であり；

20

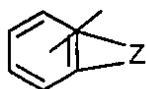
X は、O または S であり；

W は、- Q、- C = C - Q または - C - C - Q であり；

Q は、アリールであり、このアリールは原子価において可能な任意の位置でコア分子への結合をもつことができ、ただしコア分子へのそのような結合は 1 つしかなく、あるいは式 I I の基であり；

【 0 1 1 0 】

【 化 2 2 】



式 II

30

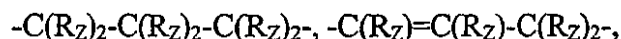
【 0 1 1 1 】

式 I I のフェニル環は、独立して F、Cl、Br、I、R₃ から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく、または原子価において可能な任意の位置におけるコア分子への結合であり、ただしコア分子へのそのような結合は 1 つしかなく；

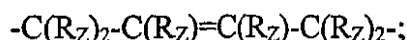
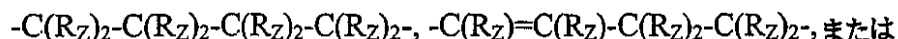
Z は、下記のものであり；

【 0 1 1 2 】

【 化 2 3 】



40



【 0 1 1 3 】

R₂ は、H、R₃、または原子価において可能な任意の位置におけるコア分子への結合であり、ただしコア分子へのそのような結合は 1 つしかなく；

アリールは、フェニル、置換フェニル、ナフチル、または置換ナフチルであり；

R₁ は、H、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、またはアリールであり；

アルキルは、1 ~ 6 個の炭素原子をもつ直鎖部分および分枝鎖部分の両方であり；

50

ハロゲン化アルキルは、1～6個の炭素原子をもち、かつ独立してF、Cl、BrまたはIから選択される1～(2n+1)個の置換基をもつアルキル部分であり、その際、nはこの部分の炭素原子の最大数であり；

シクロアルキルは、3～6個の炭素原子をもつ環状アルキル部分であり；

置換フェニルは、独立してR₃から選択される1～4個の置換基をもつフェニルであり；

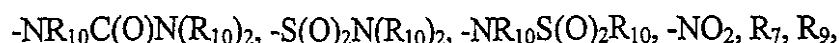
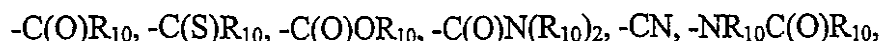
置換ナフチルは、独立してR₃から選択される1～4個の置換基をもつナフタレン部分であり；

R₂は、H、アルキル、ハロゲン化アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、またはアリールであり；

置換アルキルは、1～6個の炭素原子をもち、かつ独立してF、Cl、BrまたはIから選択される0～3個の置換基をもち、さらに下記のものから選択される1個の置換基をもつアルキル部分であり；

【0114】

【化24】



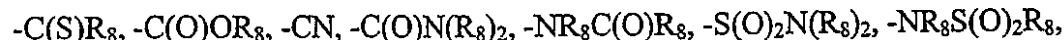
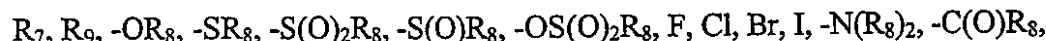
【0115】

または独立してF、Cl、Br、I、R₁₃およびR₁₅から選択される1～4個の置換基で置換されていてもよいフェニル；

R₃はそれぞれ独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化ヘテロシクロアルキル、置換アルキル、置換アルケニル、置換アルキニル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、ラクタムヘテロシクロアルキル、

【0116】

【化25】



【0117】

独立してF、Cl、Br、I、R₁₃およびR₁₅から選択される1～4個の置換基で置換されていてもよいフェニル、または独立してF、Cl、Br、I、R₁₃およびR₁₅から選択される1～4個の置換基で置換されていてもよいナフチルであり；あるいは2個のR₃基が同一炭素原子に結合して一緒に=Oまたは=Sを形成していてもよく；

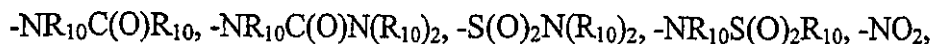
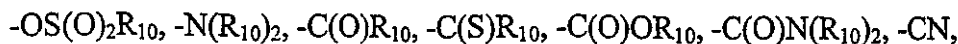
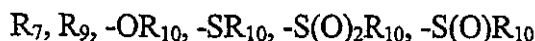
アルケニルは、2～6個の炭素原子をもち、かつ少なくとも1つの炭素-炭素二重結合をもつ直鎖部分および分枝鎖部分であり；

ハロゲン化アルケニルは、2～6個の炭素原子をもち、かつ独立してF、Cl、BrまたはIから選択される1～(2n-1)個の置換基をもつ不飽和アルケニル部分であり、その際、nはこの部分の炭素原子の最大数であり；

置換アルケニルは、2～6個の炭素原子をもち、かつ独立してF、Cl、BrまたはIから選択される0～3個の置換基をもち、さらに下記のものから選択される1個の置換基をもつ不飽和アルケニル部分であり；

【0118】

【化26】



【 0 1 1 9 】

ならびに独立して F、Cl、Br、I、 R_{13} および R_{15} から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよいフェニル；

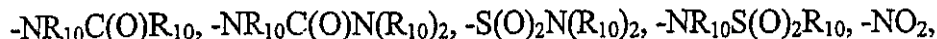
アルキニルは、2 ~ 6 個の炭素原子をもち、かつ少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合をもつ直鎖部分および分枝鎖部分であり；

ハロゲン化アルキニルは、3 ~ 6 個の炭素原子をもち、かつ独立して F、Cl、Br または I から選択される 1 ~ (2n - 3) 個の置換基をもつ不飽和アルキニル部分であり、その際、n はこの部分の炭素原子の最大数であり；

置換アルキニルは、3 ~ 6 個の炭素原子をもち、かつ独立して F、Cl、Br または I から選択される 0 ~ 3 個の置換基をもち、さらに下記のものから選択される 1 個の置換基をもつ不飽和アルキニル部分であり；

【 0 1 2 0 】

【 化 2 7 】



【 0 1 2 1 】

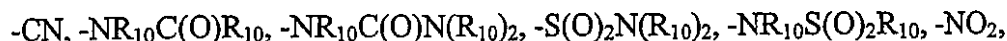
ならびに独立して F、Cl、Br、I、 R_{13} および R_{15} から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよいフェニル；

ハロゲン化シクロアルキルは、3 ~ 6 個の炭素原子をもち、かつ独立して F、Cl、Br または I から選択される 1 ~ 4 個の置換基をもつ環状部分であり；

置換シクロアルキルは、3 ~ 6 個の炭素原子をもち、かつ独立して F、Cl、Br または I から選択される 0 ~ 3 個の置換基をもち、さらに下記のものから選択される 1 個の置換基をもつ環状部分であり；

【 0 1 2 2 】

【 化 2 8 】



【 0 1 2 3 】

ならびに独立して F、Cl、Br、I、 R_{13} および R_{15} から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよいフェニル；

ヘテロシクロアルキルは、4 ~ 7 個の炭素原子をもち、環内の 1 ~ 2 個の原子が - S - 、 - N (R_{20}) - 、または - O - である環状部分であり；

ハロゲン化ヘテロシクロアルキルは、4 ~ 7 個の炭素原子をもち、環内の 1 ~ 2 個の原子が - S - 、 - N (R_{20}) - 、または - O - であり、かつ独立して F、Cl、Br または I から選択される 1 ~ 4 個の置換基をもつ環状部分であり；

置換ヘテロシクロアルキルは、4 ~ 7 個の炭素原子をもち、環内の 1 ~ 2 個の原子が - S - 、 - N (R_{20}) - 、または - O - であり、かつ独立して F、Cl、Br または I から選択される 0 ~ 3 個の置換基をもち、さらに下記のものから選択される 1 個の置換基をもつ環状部分であり；

10

20

30

40

50

【 0 1 2 4 】

【 化 2 9 】

$=O, =S, -R_7, -R_9, -OR_{10}, -SR_{10}, -S(O)_2R_{10}, -S(O)R_{10} -OS(O)_2R_{10},$
 $-N(R_{10})_2, -C(O)R_{10}, -C(S)R_{10}, -C(O)OR_{10}, -C(O)N(R_{10})_2, -CN, -NR_{10}C(O)R_{10},$
 $-NR_{10}C(O)N(R_{10})_2, -S(O)_2N(R_{10})_2, -NR_{10}S(O)_2R_{10}, -NO_2,$

【 0 1 2 5 】

ならびに独立して F、Cl、Br、I、 R_{13} および R_{15} から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよいフェニル；

ラクタムヘテロシクロアルキルは、4 ~ 7 個の炭素原子をもち、1 個の原子が唯一の窒素であり、ラクタムヘテロシクロアルキルへの結合は唯一の窒素であるこの原子を介しており、かつこの窒素に隣接した炭素上に $=O$ をもつ環状部分であり、最高 1 個の他の環原子が酸素、硫黄または窒素であり、さらに原子価において可能ならば F、Cl、Br、I、または R_{18} から選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよく；

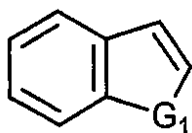
R_4 はそれぞれ独立して、H、アルキル、または置換アルキルであり；

R_6 は、H、アルキル、アミノ保護基であるか、または下記のものから選択される 1 ~ 3 個の置換基を有するアルキル基であり：F、Cl、Br、I、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル) $_2$ ；

R_7 は、5 - 員ヘテロ芳香族単環式部分であり、独立して $=N -$ 、 $-N(R_{20}) -$ 、 $-O -$ および $-S -$ よりなる群から選択される 1 ~ 3 個の異種原子を環内に含有し、 R_{17} から選択される 0 ~ 1 個の置換基を有し、さらに、独立して F、Cl、Br または I から選択される 0 ~ 3 個の置換基を有し；あるいは R_7 は、6 - 員環が 5 - 員環に縮合した次式を含む 9 - 員縮合環部分であり；

【 0 1 2 6 】

【 化 3 0 】

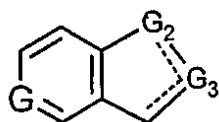


【 0 1 2 7 】

(式中、 G_1 は O、S または NR_{20} である)、

【 0 1 2 8 】

【 化 3 1 】

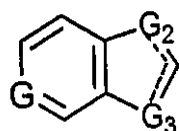


【 0 1 2 9 】

(式中、G は $C(R_{14})$ または N であり、 G_2 および G_3 はそれぞれ独立して $C(R_{14})_2$ 、 $C(R_{14})$ 、O、S、N および $N(R_{20})$ から選択され、ただし G_2 と G_3 の両方が同時に O または S であることはない)、または

【 0 1 3 0 】

【 化 3 2 】



【 0 1 3 1 】

(式中、G は $C(R_{14})$ または N であり、 G_2 および G_3 はそれぞれ独立して $C(R_{14})_2$

10

20

30

40

50

、C(R₁₄)、O、S、NおよびN(R₂₀)から選択される)；9-員二環式環はR₁₇から選択される0～1個の置換基を有し、独立してF、Cl、BrまたはIから選択される0～3個の置換基を有し；R₇部分は、式Iに定めた他の置換基に、いずれかの環の原子価において可能な任意の位置で結合し；

R₈はそれぞれ独立して、H、アルキル、ハロゲン化アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、R₇、R₉、独立してF、Cl、Br、I、R₁₃およびR₁₅から選択される1～4個の置換基で置換されていてもよいフェニル、または独立してF、Cl、Br、I、R₁₃およびR₁₅から選択される1～4個の置換基で置換されていてもよいナフチルであり；

R₉は、6-員ヘテロ芳香族単環式部分であり、=N-から選択される1～3個の異種原子を環内に含有し、R₁₇から選択される0～1個の置換基を有し、独立してF、Cl、BrまたはIから選択される0～3個の置換基を有し；あるいはR₉は10-員ヘテロ芳香族二環式部分であり、一方または両方の環内に=N-から選択される1～3個の異種原子を含有し、キノリニルまたはイソキノリニルが含まれるがこれらに限定されず、10-員縮合環部分はそれぞれR₁₇から選択される0～1個の置換基を有し、独立してF、Cl、BrまたはIから選択される0～3個の置換基を有し；R₉部分は、式Iに定めた他の置換基に、いずれかの環の原子価において可能な任意の位置で結合し；

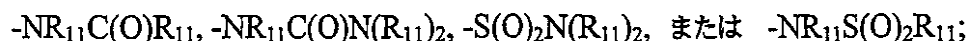
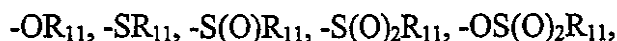
R₁₀はそれぞれ独立して、H；アルキル；シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；R₇；R₉；R₁₃から選択される1個の置換基で置換されたアルキル；R₁₃から選択される1個の置換基で置換されたシクロアルキル；R₁₃から選択される1個の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル；ハロゲン化アルキル；ハロゲン化シクロアルキル；ハロゲン化ヘテロシクロアルキル；または独立してF、Cl、Br、I、R₁₃およびR₁₅から選択される1～4個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり；

R₁₁はそれぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化シクロアルキル、またはハロゲン化ヘテロシクロアルキルであり；

R₁₂は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化ヘテロシクロアルキル、置換アルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、

【0132】

【化33】



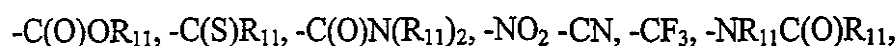
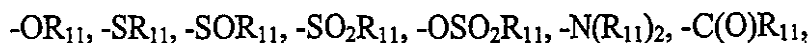
【0133】

であり；

R₁₃は、下記のものであり；

【0134】

【化34】



【0135】

R₁₄は、HまたはR₁₉であり；

R₁₅は、ラクタムヘテロシクロアルキル、R₇、R₉、またはR₁₉であり；

10

20

30

40

50

R_{16} はそれぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、またはハロゲン化シクロアルキルであり；

R_{17} は、アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、これらはそれぞれ独立して下記のものから選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく；

【 0 1 3 6 】

【 化 3 5 】

F, Cl, Br, I, $-OR_{16}$, $-SR_{16}$, $-S(O)_2R_{16}$,

$-S(O)R_{16}$, $-OS(O)_2R_{16}$, $-N(R_{16})_2$, $-C(O)R_{16}$, $-C(S)R_{16}$, $-C(O)OR_{16}$, $-NO_2$,

$-C(O)N(R_{16})_2$, $-CN$, $-NR_{16}C(O)R_{16}$, $-NR_{16}C(O)N(R_{16})_2$, $-S(O)_2N(R_{16})_2$, および

10

$-NR_{16}S(O)_2R_{16}$,

【 0 1 3 7 】

シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルは、さらに = O または = S で置換されていてもよく；

R_{18} は、アルキル、置換アルキル、ハロゲン化アルキル、 $-OR_{11}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R_{10})_2$ であり；

R_{19} は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニルまたはナフチルであり、これらはそれぞれ独立して下記のものから選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく；

20

【 0 1 3 8 】

【 化 3 6 】

F, Cl, Br, I,

$-OR_{16}$, $-SR_{16}$, $-S(O)_2R_{16}$, $-S(O)R_{16}$, $-OS(O)_2R_{16}$, $-N(R_{16})_2$, $-C(O)R_{16}$, $-C(S)R_{16}$,

$-C(O)OR_{16}$, $-NO_2$, $-C(O)N(R_{16})_2$, $-CN$, $-NR_{16}C(O)R_{16}$, $-NR_{16}C(O)N(R_{16})_2$,

$-S(O)_2N(R_{16})_2$, または $-NR_{16}S(O)_2R_{16}$,

【 0 1 3 9 】

30

シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルは、さらに = O または = S で置換されていてもよく；

R_{20} は、H、アルキル、ハロゲン化アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、置換シクロアルキル、フェニル、 $-SO_2R_8$ であるか、または R_{12} から選択される 1 個の置換基を有し、さらに、独立して F、Cl、Br もしくは I から選択される 0 ~ 3 個の置換基を有するフェニルである；

疾患または状態は下記のいずれか 1 以上またはその組合せである：アルツハイマー病の認知および注意欠陥症状、アルツハイマー病などの疾患に関連する神経変性、初老期痴呆（軽症認知障害）、老年性痴呆、統合失調症、精神病、注意欠陥障害、活動亢進性注意欠陥障害、うつ病、不安、全般性不安障害、心的外傷後ストレス障害、気分障害および感情障害、筋萎縮性側索硬化症、境界型人格障害、外傷性脳傷害、全般的および脳腫瘍関連の行動および認知問題、エイズ痴呆症候群、ダウン症候群関連痴呆、レーヴィ小体関連痴呆、ハンチントン病、パーキンソン病、遅発性ジスキネジア、ピック病、神経性大食症および神経性無食欲症を含む摂食調節異常、禁煙および依存薬物停止に関連する離脱症状、ジル・ド・ラ・ツレット症候群、加齢性黄斑変性症、緑内障、緑内障関連神経変性、または疼痛関連症状。

40

【 0 1 4 0 】

他の態様において本発明は、式 A - L - B または式 I の化合物を抗精神病薬と組み合わせることで投与することにより、統合失調症または精神病を伴う哺乳動物を処置する方法を含む。

式 A - L - B または式 I の化合物と抗精神病薬を同時に、または間隔をおいて投与するこ

50

とができる。同時に投与する場合、式 A - L - B または式 I の化合物と抗精神病薬を単一の医薬組成物に含有させることができる。あるいは、2つの別個の組成物、すなわち式 I の化合物を含有する一方の組成物と抗精神病薬を含有する他方の組成物を同時に投与することができる。

【0141】

本発明は、本発明化合物、本発明の有効化合物を含有する医薬組成物、ならびに同定した疾患を処置する方法をも含む。

当業者に周知の略号を用いる場合がある（たとえば "Ph" をフェニルに、"Me" をメチルに、"Et" をエチルに、"h" または "hr" を時間に、"min" を分に、"rt" または "RT" を室温に）；

温度はすべて摂氏である；

室温は 15 ~ 25 の範囲である；

ACHR はアセチルコリン受容体を表わす；

nACHR はニコチン性アセチルコリン受容体を表わす；

初老期痴呆は軽症認知障害としても知られている；

5-HT₃R はセロトニン 3 型受容体を表わす；

-btx は -ブンガロトキシンを表わす；

FLIPR は、ハイスループット全細胞アッセイにおいて細胞蛍光を精確に測定するために設計された、Molecular Devices, Inc. が市販している装置を表わす (Schroeder et al., J Biomolecular Screening, 1(2), p. 75 - 80, 1996)；

TLC は薄層クロマトグラフィーを表わす；

HPLC は高速液体クロマトグラフィーを表わす；

MeOH はメタノールを表わす；

EtOH はエタノールを表わす；

IPA はイソプロピルアルコールを表わす；

THF はテトラヒドロフランを表わす；

DMSO はジメチルスルホキシドを表わす；

DMF は N, N - ジメチルホルムアミドを表わす；

EtOAc は酢酸エチルを表わす；

TMS はテトラメチルシランを表わす；

TEA はトリエチルアミンを表わす；

DEA は N, N - ジイソプロピルエチルアミンを表わす；

MLA はメチルリカコニチン (methyllycaconitine) を表わす；

エーテルはジエチルエーテルを表わす；

HATU は O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートを表わす；

CDI はカルボニルジイミダゾールを表わす；

NMO は N - メチルモルホリン - N - オキシドを表わす；

TPAP は過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウムを表わす；

ハロゲン は F、Cl、Br または I である。

【0142】

アミノ保護基にはカルボベンジルオキシ (Cbz)、1, 1 - ジメチルカルバメート、t - ブトキシカルボニル (BOC) などが含まれるが、これらに限定されない。他の適切なアミノ保護基の例は当業者に既知であり、"Protective Groups in Organic Synthesis"、第 3 版 (Theodora Greene および Peter Wuts 著) 中にある。

【0143】

アクリルアミドまたはアクリルチオアミドは、一般構造 - N(H)C(X)C=C - をもつ部分であり (X はそれぞれ O または S である)、したがって式 A - L - B は A - N(R

10

20

30

40

50

1) $C(X)C=C-B$ を含む。

【0144】

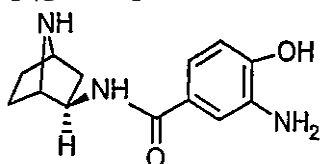
プロピオールアミドまたはプロピオールチオアミドは、一般構造 $-N(H)C(X)C$ $C-$ をもつ部分であり (X はそれぞれ O または S である)、したがって式 $A-L-B$ は $A-N(R_1)C(X)C$ $C-B$ を含む。

【0145】

下記の化合物の最も一般的に受け入れられている命名法のひとは 3 - アミノ - N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプツ - 2 - イル] - 4 - ヒドロキシベンズアミドであるが、当業者にとっては下記の名称も同一化合物を表わす: N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプツ - 2 - イル] - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシベンズアミド: 10

【0146】

【化37】



【0147】

本発明においてはこれら 2 つを互換性をもって用いる。 20

コア分子とは、アミド、チオアミド、アクリルアミド、アクリルチオアミド、プロピオールアミドを含めたアザビシクロ部分を表わす。したがって、 W の $C=C$ または $C-C$ はいわゆるコア部分に含まれる。よってコア分子への結合は、 $C^*(=X)-$ 、 $C(=X)C=C^*-$ 、または $C(=X)C-C^*$ の星印の炭素と、アリール、式 II または B の十分な原子価をもつ炭素との結合である。

【0148】

各種の炭化水素含有部分の炭素原子含量は、その部分に含まれる炭素原子の最小数と最大数を表示する接頭辞により示される。すなわち接頭辞 C_{i-j} は、整数 " i " から整数 " j " までの炭素原子を示す。したがってたとえば C_{1-6} アルキルは、炭素原子 1 ~ 6 個のアルキルを表わす。 30

【0149】

低級アルキルは、1 ~ 4 個の炭素原子をもつ直鎖部分および分枝鎖部分の両方である。ハロゲン化低級アルキルは、独立して F 、 Cl 、 Br または I から選択される 1 ~ (2 n + 1) 個の置換基をもつ低級アルキルであり、その際、 n はこの部分の炭素原子の最大数である。

【0150】

置換低級アルキルは、独立して F 、 Cl 、 Br または I から選択される 0 ~ 3 個の置換基をもち、さらに下記のものから選択される 1 個の置換基をもつアルキル部分である:

【0151】

【化38】

40

$R_7, R_9,$

$-CN$, $-NO_2$, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-S(O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-OS(O)_2R_{10}$, $-NR_{10}R_{10}$, $-C(O)R_{10}$,

$-C(O)OR_{10}$, $-C(S)R_{10}$, $-C(O)NR_{10}R_{10}$, $-NR_{10}C(O)R_{10}$, $-NR_{10}C(O)NR_{10}R_{10}$,

$-S(O)_2NR_{10}R_{10}$, $-NR_{10}S(O)_2R_{10}$,

【0152】

または独立して F 、 Cl 、 Br 、 I 、 R_{13} および R_{15} から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよいフェニル。 50

R₇およびR₉の定義に含まれるヘテロアリール化合物の例には下記のものが含まれるが、これらは限定ではない：チエニル、ベンゾチエニル、ピリジル、チアゾリル、キノリル、ピラジニル、ピリミジル、イミダゾリル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、ベンゾオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、ピロリル、イソキノリニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プリニル、オキサジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニル、またはチエノピリジニル。限定ではないこれらの部分のすべての異性体形が含まれる。たとえばベンゾフラニルには1 - ベンゾフラン - 2 - イル、1 - ベンゾフラン - 3 - イル、1 - ベンゾフラン - 4 - イル、1 - ベンゾフラン - 5 - イル、1 - ベンゾフラン - 6 - イル、1 - ベンゾフラン - 7 - イル、2 - ベンゾフラン - 1 - イル、2 - ベンゾフラン - 2 - イル、2 - ベンゾフラン - 3 - イル、2 - ベンゾフラン - 4 - イル、または2 - ベンゾフラン - 5 - イルが含まれる。R₇およびR₉の限定ではないこれらの例は、R₇およびR₉の各定義において可能な限り、原子価において可能ならば置換されていてもよい。当業者は、限定ではないこれらの例とR₇およびR₉の各定義を比較することにより、可能な置換を確認できる。

10

【0153】

ヘテロシクロアルキルの例には下記のものが含まれるが、これらは限定ではない：テトラヒドロフラノ、テトラヒドロピラノ、モルホリノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジン、アゼチジノ、アゼチジノノ、オキシインドロ、ジヒドロイミダゾロ、ピロリジノ、またはイソオキサゾリニル。

20

【0154】

哺乳動物は、ヒトおよび他の哺乳動物を表わす；

ブラインは、飽和塩化ナトリウム水溶液を表わす；

E q uは、モル当量を意味する；

I Rは、赤外分光法を表わす；

L vは、分子内の脱離基を表わし、C l、O Hまたは混合酸無水物が含まれる；

N M Rは、核（プロトン）磁気共鳴分光法を表わし、化学シフトをT M Sから下流のp p m（ ）で報告する；

30

M Sは質量分析を表わし、m / e、すなわち質量 / 電荷単位として表示される。H R M Sは高分解能質量分析を表わし、m / e、すなわち質量 / 電荷単位として表示される。M + H⁺は、親プラス水素原子の陽イオンを表わす。M - H⁻は、親マイナス水素原子の陰イオンを表わす。M + N a⁺は、親プラスナトリウム原子の陽イオンを表わす。M + K⁺は、親プラスカリウム原子の陽イオンを表わす。E Iは電子衝撃法を表わす。E S Iはエレクトロスプレーイオン化法を表わす。C Iは化学イオン化法を表わす。F A Bは高速原子衝突法を表わす。

【0155】

本発明化合物は、医薬的に許容できる塩類の形であってもよい。 ” 医薬的に許容できる塩類 ” という用語は、医薬的に許容できる無毒性塩基（無機塩類および有機塩基を含む）から調製される塩類、ならびに無機酸および有機酸から調製される塩類を表わす。無機塩基から誘導される塩類には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、鉄（I I I）、鉄（I I）、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの塩が含まれる。医薬的に許容できる有機無毒性塩基から調製される塩類には、たとえば下記の第一級、第二級および第三級アミン、置換アミン（天然の置換アミンを含む）、環状アミンの塩が含まれる：アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N - ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバアミン（h y d r a b a m i n e）

40

50

、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン類、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミンなど。無機酸から調製される塩類には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸、亜リン酸などの塩が含まれる。医薬的に許容できる有機無毒性酸から調製される塩類には、 C_{1-6} アルキルカルボン酸、ジカルボン酸およびトリカルボン酸、たとえば酢酸、プロピオン酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、マレイン酸、アジピン酸およびクエン酸、ならびにアリールおよびアルキルスルホン酸、たとえばトルエンスルホン酸などの塩が含まれる。

【0156】

本発明により提供される化合物の“有効量”という用語は、無毒性であるが、目的効果を得るのに十分な化合物量を意味する。後記に指摘するように、厳密な必要量は対象の種、年齢、および全般的状態、処置すべき疾患の重症度、使用する個々の化合物、投与様式などに応じて、対象毎に異なるであろう。したがって、厳密な“有効量”を特定することはできない。しかし、当業者はルーティンな実験のみで適切な有効量を判定できる。

10

【0157】

本発明化合物および/または本発明組成物を用いて疾患状態を処置するために投与する化合物の療法有効量および投与方式は、対象の年齢、体重、性別および医学的状态、疾患の重症度、投与の経路および頻度、ならびに使用する個々の化合物を含めた多様な要因に依存し、したがって広範にわたる可能性がある。本発明組成物は、療法有効量の式Iの化合物のほかに、周知のキャリアーおよび賦形剤を含有する。医薬組成物は、成人について1日当たり約0.001~100mg/kg、好ましくは成人について1日当たり約0.1~50mg/kgの有効成分を含有できる。成人について有効成分約1~1000mgの全1日量が適切であろう。1日量を1日1~4回で投与できる。

20

【0158】

本発明の療法用組成物は、本発明化合物のほかに、1種類以上の医薬的に許容できる無毒性キャリアー物質または賦形剤を含有する。本明細書において“キャリアー”物質または“賦形剤”という用語は、それ自体は療法薬でなく療法薬を対象に送達するためのキャリアーおよび/または希釈剤および/または佐剤またはビヒクルとして用いられる物質、あるいはその取扱いもしくは貯蔵特性を改善するために、または投与単位の組成物から個別の物品(たとえば経口投与用のカプセル剤または錠剤)を形成するのを可能もしくは容易にするために医薬組成物に添加される物質を意味する。賦形剤には、希釈剤、崩壊剤、結合剤、接着剤、湿潤剤、ポリマー、滑沢剤、滑り剤、不快な味や臭いの隠蔽または処理のために添加される物質、着香剤、色素、香料、ならびに組成物の外観を改善するために添加される物質が含まれるが、これらは説明のためのものであって限定ではない。許容できる賦形剤には、乳糖、ショ糖、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウム塩およびカルシウム塩、ゼラチン、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、および/またはポリビニルアルコールが含まれる。次いで、投与しやすくするために打錠またはカプセル封入する。そのようなカプセル剤または錠剤は制御放出配合物を含有してもよく、それらは有効化合物をヒドロキシプロピルメチルセルロースに分散させるか、または当業者に知られている他の方法で得られる。経口投与用として、医薬組成物はたとえば錠剤、カプセル剤、懸濁液剤または液剤の形であってよい。所望により他の有効成分が組成物に含有されてもよい。

30

40

【0159】

本発明組成物は、前記の経口投与以外の任意の適切な経路で、そのような経路に適した医薬組成物の形で、かつ意図する処置に有効な量で投与できる。本発明組成物は、たとえば非経口的に、たとえば血管内、腹腔内、皮下または筋肉内に投与できる。非経口投与のためには、食塩水、ブドウ糖溶液または水を適切なキャリアーとして使用できる。非経口投与用配合物は、水性または非水性の等張無菌注射用液剤または懸濁液剤の形であってよい。これらの液剤および懸濁液剤は、経口投与用として述べた1種類以上のキャリアーまた

50

は希釈剤を含有する無菌粉末または顆粒から調製できる。本発明化合物を水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、EtOH、トウモロコシ油、綿実油、ラッカセイ油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウムおよび/または各種の緩衝液に溶解することができる。他の佐剤および投与様式は医薬技術分野で周知である。

【0160】

セロトニン3型受容体(5-HT₃R)はリガンドゲートイオンチャンネルのスーパーファミリーのメンバーであり、このファミリーには筋肉および神経のnAChR、グリシン受容体、およびγ-アミノ酪酸A型受容体が含まれる。この受容体スーパーファミリーの他のメンバーと同様に、5-HT₃Rは7nAChRとの高度の配列相同性を示すが、機能的にはこれら2種類のリガンドゲートイオンチャンネルは著しく異なる。たとえば7nAChRは速やかに不活性化され、カルシウム透過性が高く、アセチルコリンおよびニコチンにより活性化される。他方、5-HT₃Rは不活性化される速度が遅く、比較的カルシウム不透過性であり、セロトニンにより活性化される。これらの実験は、7nAChRタンパク質と5-HT₃Rタンパク質がある程度の相同性をもつが、機能的には著しく異なることを示唆する。実際に、これらのチャンネルの薬理作用は著しく異なる。たとえば高選択的5-HT₃Rアンタゴニストであるオンダンセトロン(Ondansetron)は、7nAChRにおいてはほとんど活性をもたない。逆も同じである。たとえば高選択的7nAChRアゴニストであるGTS-21は、5-HT₃Rにおいてはほとんど活性をもたない。

【0161】

7nAChRは、7サブユニットのホモペンタマーにより形成されるリガンドゲートCa⁺⁺チャンネルである。これまでの研究で、β-ブングアロトキシン(β-btx)がこのホモペンタマー7nAChRサブタイプに選択的に結合すること、および7nAChRがβ-btxとメチルリカコニチン(MLA)の両方に対する高親和性の結合部位をもつことが確立されている。7nAChRは海馬、腹側被蓋領域、および基底核から視床皮質領域までの上行コリン作動性突起において高濃度で発現する。7nAChRアゴニストは神経伝達物質の放出を高め、認知、覚醒、注意、学習および記憶を高める。

【0162】

ヒトおよび動物の薬理学的研究から得られたデータにより、ニコチン性コリン作動性神経経路が注意、学習および記憶を含めた認知機能の重要な面の多くを制御することは確立されている(Levin, E. D., Psychopharmacology, 108: 417-31, 1992; Levin, E. D. and Simon, B. B., Psychopharmacology, 138: 217-30, 1998)。たとえばニコチンがヒトにおいて認知および注意を高めることは周知である。4-2および7nAChRを活性化する化合物であるABT-418は、アルツハイマー病および注意欠陥障害の臨床試験において認知および注意を改善する(Potter, A. et al., Psychopharmacology (Berl), 142(4): 334-42, 1999年3月; Wilens, T. E. et al., Am. J. Psychiatry, 156(12): 1931-7, 1999年12月)。ニコチンおよび選択的であるが弱い7nAChRアゴニストがげっ歯類およびヒト以外の霊長類において認知および注意を高めることも明らかである。

【0163】

統合失調症(精神分裂病、schizophrenia)は、陽性症状と陰性症状の布置を生じる遺伝的および非遺伝的リスク因子により起きる複雑な多因子疾患である。陽性症状には妄想および幻覚が含まれ、陰性症状には情動、注意、認知および情報処理の欠陥が含まれる。この疾患においては、優位の病原因子として明らかにされた単一の生物学的要素があるわけではない。事実、統合失調症は表現度の低い多数のリスク因子の組み合わせにより生じる症候群であるように思われる。ドーパミン受容体アンタゴニストが統合失調症の顕性精神病的特点(陽性症状)、たとえば幻覚および妄想の処置に有効であることは、薬理試験によって確立されている。"異型"抗精神病薬であるクロザピン(Clozapine)

ine) は、この疾患の陽性症状およびある種の陰性症状の両方の処置に有効であるため、新規である。連続使用により顆粒球減少症および発作のリスクが高まるので、薬物としてのクロザピンの有用性は大幅に制限される。他の抗精神病薬は統合失調症の陰性症状を処置するのに有効でない。認知機能の回復が統合失調症患者の臨床予後および機能予後の成功を推測する最良の指標であるので、これは重大である (Green, M. F., Am. J. Psychiatry, 153: 321-30, 1996)。これからみて、この障害をもつ患者に対してより良好な精神健康状態を回復するためには、統合失調症の認知障害を処置する、より良い薬物が求められていることは明らかである。

【0164】

統合失調症の認知欠陥の1面は、感覚ゲート機能の聴覚事象関連電位 (P50) 試験により測定できる。この試験においては、海馬の神経活動の脳波 (EEG) 記録を利用して、一連の "クリック" 音に対する対象の応答を測定する (Adler, L. E. et al., Biol. Psychiatry, 46: 8-18, 1999)。正常な個体は、1回目のクリック音に対して2回目のクリック音に対するより大きく応答する。一般に、統合失調症および分裂型の患者は両方のクリック音に対してほぼ同じ応答を示す (Cullum, C. M. et al., Schizophr. Res., 10: 131-41, 1993)。これらのデータは、統合失調症患者が重要でない情報を "ふるい分け" または無視できないことを反映している。感覚ゲート機能欠陥はこの疾患の鍵となる病理学的特徴のひとつであると思われる (Cadenhead, K. S. et al., Am. J. Psychiatry, 157: 55-9, 2000)。多数の研究が、ニコチンが統合失調症の感覚欠陥を正常化することを示している (Adler, L. E. et al., Am. J. Psychiatry, 150: 1856-61, 1993)。薬理的試験により、感覚ゲート機能に対するニコチンの作用は 7nAChR を介したものであることが示されている (Adler, L. E. et al., Schizophr. Bull., 24: 189-202, 1998)。事実、生化学的データは統合失調症患者の海馬における 7nAChR 受容体が50%少ないことを示し、これにより 7nAChR 機能の部分喪失に対する理論的根拠が得られる (Freeman, R. et al., Biol. Psychiatry, 38, 22-33, 1995)。興味深いことに、遺伝学的データは 7nAChR 遺伝子のプロモーター領域における多型が統合失調症の感覚ゲート機能欠陥に強く関連していることを示す (Freeman, R. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94(2): 587-92, 1997; Myles-Worsley, M. et al., Am. J. Med. Genet., 88(5): 544-50, 1999)。現在のところ、7nAChR のコード領域における変異は同定されていない。したがって、統合失調症患者は統合失調症でない者と同じ 7nAChR を発現する。

【0165】

FLIPR による機能アッセイ法 (WO00/73431 A2 参照) を用いて、選択的 7nAChR アゴニストを見いだせる可能性がある。FLIPR は、96 ウェルまたは 384 ウェルのプレートの各ウェルからの蛍光信号を毎秒2回という高速で最高30分間読み取るように設計されている。このアッセイ法を用いて 7nAChR および 5-HT₃R の薬理機能を精確に測定できる。そのようなアッセイを行うためには、薬物ターゲットとして 7/5-HT₃ チャンネルを用いて機能形 7nAChR を発現する細胞系、および機能性 5-HT₃R を発現する細胞系を使用する。両方の場合とも、リガンドゲートイオンチャンネルを SH-EP1 細胞において発現させた。両方のイオンチャンネルが FLIPR アッセイにおいて強い信号を発生できる。

【0166】

本発明化合物は 7nAChR アゴニストであり、広範な疾患の処置に使用できる。たとえば、それらを統合失調症または精神病の処置に使用できる。統合失調症は、多様な面をもつ疾患である。現在使用できる薬物は一般に、統合失調症の陽性面、たとえば妄想の抑制を標的とする。薬物のひとつであるクロザピンは、統合失調

症に関連する広範な症状を標的とする。この薬物は多数の副作用をもつため、多くの患者に適切というわけではない。したがって、統合失調症に関連する認知欠陥および注意欠陥を処置する薬物が求められている。また、統合失調症患者の近親者にみられる分裂情動性障害またはこれに類する症状に関連する認知欠陥および注意欠陥を処置する薬物も求められている。

【0167】

精神病 (psychosis) は、患者の現実認知における著しい欠陥を特徴とする精神障害である。患者は妄想および幻覚を伴う可能性があり、会話が支離滅裂になる可能性がある。患者の行動は興奮性となる可能性があり、しばしば周囲の者に対する理解力がなくなる。過去において、精神病という用語は上記の厳密な定義に該当しない多くの状態に適用されていた。たとえば気分障害が精神病と命名されていた。

10

【0168】

多様な抗精神病薬がある。一般的な抗精神病薬には、クロルプロマジン (Chlorpromazine)、フルフェナジン (Fluphenazine)、ハロペリドール (Haloperidol)、ロキサピン (Loxapine)、メソリダジン (Mesoridazine)、モリンドン (Molindone)、ペルフェナジン (Perphenazine)、ピモジド (Pimozide)、チオリダジン (Thioridazine)、チオチキセン (Thiothixene)、およびトリフルオペラジン (Trifluoperazine) が含まれる。これらの薬物はすべてドーパミン2受容体に対する親和性をもつ。

20

【0169】

これらの一般的な抗精神病薬は幾つかの副作用をもち、これには鎮静、体重増加、振戦、プロラクチン値上昇、静座不能 (運動不穏状態)、ジストニアおよび筋硬直が含まれる。これらの薬物は遅発性ジスキネジアを引き起こす可能性もある。残念ながら統合失調症患者の約70%が一般的な抗精神病薬に応答するにすぎない。これらの患者には、異型の抗精神病薬が用いられる。

【0170】

異型の抗精神病薬は一般に精神病の陽性症状を軽減できるが、精神病の陰性症状も一般的な抗精神病薬より大幅に改善する。これらの薬物は神経認知欠陥を改善できる。錐体外路 (運動) 系の副作用は異型の抗精神病薬では起きないように思われ、したがってこれら異型の抗精神病薬は遅発性ジスキネジアを生じるリスクがより少ない。最後に、これら異型の抗精神病薬はプロラクチンをほとんどまたは全く増加させない。残念ながら、これらの薬物は副作用がないわけではない。これらの薬物はそれぞれ異なる副作用を生じるが、まとめると副作用には下記のものが含まれる：顆粒球減少症；発作、体重増加、傾眠、めまい、頻脈、射精量の減少、および軽度のQTc間隔延長のリスク増大。

30

【0171】

統合失調症などの疾患の多数の症状を処置するための併用療法において、本発明化合物と抗精神病薬を同時に、または間隔をおいて投与できる。同時に投与する場合、本発明化合物と抗精神病薬を単一の医薬組成物、たとえば併用療法用の医薬組成物に含有させることができる。あるいは、2つの別個の組成物、すなわち本発明化合物を含有する一方の組成物と抗精神病薬を含有する他方の組成物を同時に投与することができる。抗精神病薬の例には、前記のほか下記のものが含まれるが、これらに限定されない：ソラジン (Thorazine)、メラリル (Mellaril)、トリラホン (Trilafon)、ナーベン (Navane)、ステラジン (Stelazine)、ペルミチル (Permitil)、プロリキシン (Prolixin)、リスベルダール (Risperdal)、チプレキサ (Zyprexa)、セロケル (Seroquel)、ゼルドックス (ZELDOX)、アセトフェナジン (Acetophenazine)、カルフェナジン (Carphenazine)、クロルプロチキセン (Chlorprothixene)、ドロペリドール (Droperidol)、ロキサピン、メソリダジン、モリンドン、オンダンセトロン (Ondansetron)、ピモジド、プロクロルプロマジン (Proc

40

50

hlorpromazine)、およびプロマジン(promazine)。

【0172】

併用療法用の医薬組成物は、療法有効量の前記の本発明化合物および療法有効量の抗精神病薬を含有できる。これらの医薬組成物は、一般的な賦形剤、希釈剤またはキャリアーと配合し、圧縮して錠剤にし、またはエリキシル剤もしくは液剤として配合し、一般的な経口投与に用いるか、あるいは筋肉内、静脈内などの経路で投与することができる。これらの化合物を直腸、局所、経口、舌下または非経口投与することができ、あるいは持続放出剤形などとして配合することができる。

【0173】

別個に投与する場合、本発明化合物および抗精神病薬を含有する療法有効量の組成物を異なる計画に従って投与する。2つの投与が療法有効間隔内にある限り、他方を投与する前に一方を投与することができる。療法有効間隔は、(a)本発明化合物または(b)抗精神病薬のいずれか一方をヒトに投与する時点から、統合失調症または精神病の処置に際して(a)と(b)の組合わせの有益な効果の限界時点までの期間である。本発明化合物および抗精神病薬の投与方法は多様である。たとえば、いずれか一方または両方の薬剤を直腸、局所、経口、舌下または非経口投与することができる。

10

【0174】

前記のように、本発明化合物は 7nAChRアゴニストである。したがって本発明の他の態様として、本発明化合物を用いて多様な疾患を処置することができる。これらの疾患には、アルツハイマー病の認知および注意欠陥症状、アルツハイマー病などの疾患に関連する神経変性、初老期痴呆(軽症認知障害としても知られる)、および老年性痴呆が含まれる。

20

【0175】

アルツハイマー病は、認知欠陥および注意欠陥を含めた多数の面をもつ。現在、これらの欠陥はコリンエステラーゼ阻害薬で処置されている。これらの阻害薬はアセチルコリンの分解を遅延させ、これによりコリン作動性神経系の活動全般を非特異的に高める。これらの薬物は非特異的であるので、多様な副作用をもつ。したがって、コリン作動性経路の一部を刺激し、これにより、コリン作動性経路の非特異的刺激により生じる副作用なしにアルツハイマー病関連の認知欠陥および注意欠陥を改善する薬物が求められている。

【0176】

神経変性はアルツハイマー病などの疾患に関連する一般的な問題である。現在の薬物はこの疾患の一部の症状を治療するが、それらはこの疾患の原病態を抑制するものではない。したがって、アルツハイマー病の進行を遅延させうる薬物を提供することが望ましいであろう。

30

【0177】

初老期痴呆(軽症認知障害)は、注意欠陥問題よりむしろ記憶障害に関係し、その他の認知機能には損傷がない。軽症認知障害は患者の年齢にしてはより持続性のやっかいな記憶喪失問題を伴うという点で、軽症認知障害は老年性痴呆と区別される。この疾患が同定されたのは最近であることも理由の一部であるが、現在のところ軽症認知障害の処置のために特別に同定された医薬はない。したがって軽症認知障害に関連する記憶問題を処置する薬物が求められている。

40

【0178】

老年性痴呆は単一の疾病状態ではない。しかし、この名称に分類される状態には、しばしば認知欠陥および注意欠陥が含まれる。一般にこれらの欠陥は処置されていない。したがって、老年性痴呆に関連する認知欠陥および注意欠陥を改善する薬物が求められている。

【0179】

前記のように、本発明化合物は 7nAChRアゴニストである。したがって本発明化合物により処置できるさらに他の疾患には、下記のいずれか1以上またはその組合わせに関連する認知欠陥および注意欠陥ならびに神経変性の処置が含まれる：注意欠陥障害、活動亢進性注意欠陥障害、うつ病、不安、全般性不安障害、心的外傷後ストレス障害、気分障

50

害および感情障害、筋萎縮性側索硬化症、境界型人格障害、外傷性脳傷害、全般的および脳腫瘍関連の行動および認知問題、エイズ痴呆症候群、ダウン症候群関連痴呆、レーヴィ小体関連痴呆、ハンチントン病、パーキンソン病、遅発性ジスキネジア、ピック病、神経性大食症および神経性無食欲症を含む摂食調節異常、禁煙および依存薬物停止に関連する離脱症状、ジル・ド・ラ・ツレット症候群、加齢性黄斑変性症、緑内障、緑内障関連神経変性、または疼痛関連症状。

【0180】

注意欠陥障害は一般にメチルフェニデート、すなわち乱用の可能性が若干あるアンフェタミン様の分子で処置される。したがって、注意欠陥障害を処置する薬物であって、現在用いられている薬物より副作用の少ないものを提供することが望ましいであろう。

10

【0181】

活動亢進性注意欠陥障害、またはADHDとして知られる障害は、全米小児の3～5%が罹患している神経行動障害である。ADHDは、作業を持続する能力および年齢に応じた抑制を行う能力が妨げられることにより、認知活動のみ、または認知活動と行動活動の両方に関係する。幾つかのタイプのADHDがある：主に注意散漫性サブタイプ、主に活動亢進性・衝動性サブタイプ、および混合サブタイプ。処置にはメチルフェニデート、デキストロアンフェタミンまたはペモリン(Pemoline)などの投薬が含まれる。これらは、衝動性および活動亢進性を軽減し、集中力を高める作用をもつ。現在のところ、ADHDは”治癒”しない。この障害をもつ小児が発達するのは稀である；したがって適切な医薬が求められている。

20

【0182】

うつ病は、普通は数カ月から2年以上の多様な期間にわたって、悲嘆、絶望および落胆を伴う多様な程度の感情をもつ気分障害である。複素環系抗うつ薬(HCA)が現在では最大クラスの抗うつ薬であるが、モノアミンオキシダーゼ阻害薬(MAOI)が特別なタイプのうつ病に用いられている。HCAによる一般的な副作用は、鎮静および体重増加である。器質性脳疾患を伴う高齢の患者では、発作および行動症状もHCAによる副作用に含まれる可能性がある。MAOI使用による主な副作用は、食物と薬物の相互作用により起きる。したがって、副作用の少ない薬剤があれば有用であろう。

【0183】

不安障害(顕著な不安または恐怖回避を伴う障害)は、精神疾患の処置に際して未開発医薬を必要とする医療分野である。種々の不安疾患型については、Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders, IV(1994), pp. 393-394を参照されたい。

30

【0184】

全般性不安障害(GAD)は、家族、健康または仕事について、心配する理由がない場合に心配し、かつ心配せずにいられないときに起きる。1年間に米国人集団の約3～4%がGADを伴う。GADは小児期または青年期の者に発症する頻度が最も高いが、成人期に始まる場合もある。男性より女性が罹患する方が多い。現在、処置には認知・行動療法、除緊法、および筋肉の緊張を抑制するバイオフィードバック、ならびにベンゾジアゼピン、イミプラミン(imipramine)、およびブスピロン(buspiron)などの投薬を伴う。これらの薬物は有効であるが、すべて副作用の傾向をもつ。したがって、より少ない副作用でこれらの症状に対処する医薬が求められている。

40

【0185】

不安には、心的外傷後ストレス障害(PTSD)も含まれる。これは、患者が直接受けた、または患者が目撃したと思われる外傷事象の記憶により引き起こされる形の不安である。この障害は一般に、性的強姦、身体的強姦、戦争、拷問、自然災害、自動車事故、航空機墜落、人質状況、または死の収容所などの外傷事象の生存者が罹患する。この疾患は、航空機墜落や大量射殺の救護作業員、悲惨な事故の目撃者、または愛する者を不意に失った者も罹患する可能性がある。PTSDの処置には、認知・行動療法、集団精神療法、ならびにクロルプロマジン、ロラゼパム(Lorazepam)、および選択的セロトニン

50

再取込み阻害薬、たとえばフルオキセチン (Fluoxetine)、セルトラリン (Sertraline)、パロキセチン、(Paroxetine)、シタロプラム (Citalopram) およびフルボキサミン (Fluvoxamine) などの投薬が含まれる。これらの投薬は、不安およびうつ病の抑制に役立つ。各種の暴露療法 (たとえば全身知覚鈍麻法および想像情動洪水法) がすべて PTSD 患者に用いられている。PTSD の暴露療法は、外傷のプロセッシングを促進するために、管理された条件下で外傷を繰り返し追体験させることを伴う。したがって、心的外傷後ストレス障害を処置するためのより良い医薬が求められている。

【0186】

気分障害および感情障害は、単極性うつ病および双極性気分障害を含めた大きな疾患群に属する。これらの障害は主に3群の化合物で処置される。第1群は複素環系抗うつ薬 (HCA) である。この群には、周知の三環系抗うつ薬が含まれる。気分障害の処置に用いられる第2群の化合物は、特定のタイプの疾患に用いられるモノアミンオキシダーゼ阻害薬 (MAOI) である。第3の薬物はリチウムである。HCA による一般的な副作用は、鎮静および体重増加である。器質性脳疾患を伴う高齢の患者では、発作および行動症状も HCA による副作用に含まれる可能性がある。MAOI 使用による主な副作用は、食物と薬物の相互作用により起きる。リチウムの使用による良性副作用には、体重増加、吐き気、下痢、多尿、多渴および振戦が含まれるが、これらに限定されない。リチウムの有毒副作用には持続性頭痛、精神錯乱を含めることができ、発作および心不整脈に至る場合がある。したがって、副作用または食物と他の薬物の相互作用が少ない薬剤があれば有用であろう。

10

20

【0187】

境界型人格障害は双極性障害ほど良く知られてはいないが、より一般的にみられる。境界型人格障害を伴う者は情動調節障害をもつ。特定の症状、たとえばうつ病または思考のゆがみを処置する医薬が用いられる。

【0188】

後天性免疫不全症候群 (エイズ) は、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の感染により起きる。このウイルスは特定の細胞を攻撃し、免疫、神経その他の系の適正な機能に損傷を与える。HIV 感染は他の問題、たとえば思考困難、すなわちエイズ痴呆症候群として知られる症状 (これに限定されない) を引き起こす可能性がある。したがって、エイズ患者の錯乱および精神衰退を軽減する薬物が求められている。

30

【0189】

筋萎縮性側索硬化症 (Lou Gehrig 病としても知られる) は、運動神経疾患として知られるクラスの障害に属する。この疾患においては、脳および脊髄の特定の神経細胞が徐々に変性して随意運動の制御に不利な影響を及ぼす。患者はある症状について処置を受け、リルゾール (Riluzol) が患者の生存を延長することが示されたが、現在のところ筋萎縮性側索硬化症は治癒しない。したがって、この疾患を処置する薬物が求められている。

【0190】

外傷性脳傷害は、頭部への突然の物理的襲撃により脳が損傷を受けた場合に起きる。外傷性脳傷害の症状には、錯乱その他の認知問題が含まれる。したがって、錯乱その他の認知問題の症状に対処することが求められている。

40

【0191】

脳腫瘍は頭蓋の内側にみられる異常な組織増殖である。脳腫瘍の症状には、行動および認知の問題が含まれる。外科処置、放射線照射および化学療法が腫瘍の処置に用いられるが、関連症状に対処するための他の薬剤が必要である。したがって、行動および認知の問題症状に対処することが求められている。

【0192】

ダウン症候群患者の細胞の全部または少なくとも一部には、第21染色体の重要な部分が余分にある。ダウン症候群を伴う成人は、アルツハイマー型痴呆のリスクをもつことが知

50

られている。現在のところダウン症候群関連痴呆に対する立証された治療法はない。したがって、ダウン症候群関連痴呆に対処することが求められている。

【0193】

遺伝的にプログラミングされた脳の特定領域のニューロン変性がハンチントン病を引き起こす。ハンチントン病の初期症状には、気分変動（躁うつ）、または新しい事柄の学習や事実回想の困難が含まれる。ハンチントン病の症状を処置するのに用いられる大部分の薬物は、疲労、情動不安または興奮性亢進などの副作用をもつ。現在のところ、ハンチントン病の進行を停止または回復させる治療法はない。したがって、より少ない副作用でそれらの症状に対処する医薬が求められている。

【0194】

レーヴィ小体関連痴呆は、脳の特定領域にみられるレーヴィ小体として知られる異常な構造体に関連する神経変性性障害である。レーヴィ小体関連痴呆の症状には、挿間的なせん（譫）妄を伴う変動性認知障害が含まれるが、これに限定されない。現在、処置はパーキンソン症状および精神症状の対処に関するものである。しかし、振戦または筋運動喪失を抑制するための薬剤は、実際にはレーヴィ小体関連痴呆の原疾患を亢進する。したがって、レーヴィ小体関連痴呆を処置する医薬が求められている。

10

【0195】

パーキンソン病は、振戦、運動機能低下および筋硬直を特徴とする神経障害である。現在のところ、この疾患の進行を停止させる治療法はない。したがって、パーキンソン病に対処する医薬が求められている。

20

【0196】

遅発性ジスキネジアは、一般的な抗精神病薬の使用に付随する。この疾患は不随意運動を特徴とし、唇や舌をすぼめること、および／または腕や脚をねじることが最もよくみられる。遅発性ジスキネジアの発症率は、抗精神病薬を摂取した患者のうち、薬物暴露1年につき約5%である。この疾患を伴う者のうち約2%において、遅発性ジスキネジアは外観を著しく損なう。現在のところ、遅発性ジスキネジアの普遍的治療法はない。さらに、原問題があるため、この作用の原因薬物の取りやめは必ずしも選択できない。したがって、遅発性ジスキネジアの症状に対処する医薬が求められている。

【0197】

ピック病は、徐々に進行する社会性衰退および人格変化により起き、その結果生じる症状は知性、記憶および言語の障害である。一般的な症状には、記憶喪失、自発性欠如、思考困難または集中困難、および会話障害が含まれる。現在のところ、ピック病を治療または治癒させる特定の治療法はないが、ある症状をコリン作動性およびセロトニン-ブースト抗うつ薬で処置できる。さらに、妄想や幻覚を伴うFTD患者の場合、抗精神病薬の投与が症状を軽減する可能性がある。したがって、少ない副作用で進行性の社会性衰退および人格変化を処置し、その症状に対処する医薬が求められている。

30

【0198】

神経性大食症および神経性無食欲症を含む摂食疾患関連の摂食調節異常は、神経生理学的経路に関係する。神経性無食欲症は、患者がプログラムに参加しないか、または参加後に継続しないため、治療が困難である。現在のところ、重篤な神経性無食欲症に罹患している患者に有効な治療法はない。神経性大食症を伴う患者には認知行動療法が役立つ；しかし応答率は約50%にすぎず、現在の治療法は適切な情動調節に対処するものではない。したがって、摂食調節異常の原因である神経病理学的問題に対処する医薬が求められている。

40

【0199】

喫煙は大きな公衆衛生問題として以前から認識されてきた。しかし健康に有害であることが公衆に知られているにもかかわらず、喫煙習慣は依然としてきわめて持続的であり、打ち破るのは困難である。多数の治療方法があるが、喫煙は続けられている。ニコチンの経皮投与またはチューインガム基剤に入れた投与が一般的な処置法である。しかしニコチンは体内で多数の作用をもち、したがって多数の副作用をもつ可能性がある。喫煙者がタバ

50

コの消費量を減少または排除するのを補助するための簡便で比較的容易な方法に対する要望と需要が以前からあることは明らかである。ニコチン受容体の特定部分のみを刺激する薬物があれば、禁煙プログラムに有用であろう。

【0200】

禁煙プログラムは、選択薬物の経口投与を伴う。薬物は錠剤の形であってもよい。しかし、一連の漸増量を1日かけて投与することにより、1日量を覚醒時全体にわたって投与する方が好ましい。そのような投与のための好ましい方法は、薬物を分散させた徐放性のロゼンジ、トローチ、またはチューインガムである。ニコチン嗜癮治療に用いる他の薬物はザイバン(Zyban)である。これはニコチンガムやパッチのようなニコチン置換剤ではない。むしろこれは脳の他の領域に作用し、その有効性は禁煙を試みている者のニコチン欲求または喫煙思考の抑制を補助するためのものである。ザイバンはきわめて有効というわけではなく、禁煙したいという喫煙者の願望を補助する薬物が求められている。これらの薬物は皮膚パッチの使用により経皮投与できる。特殊な場合、特に持続放出配合物を用いれば、薬物を皮下注射により投与できる。

10

【0201】

薬物の使用と依存症は複雑な現象であり、単一の定義に包括することはできない。異なる薬物は異なる作用をもち、したがって異なるタイプの依存性をもつ。薬物依存には2つの基礎的原因、すなわち耐薬性と身体依存性がある。耐薬性は、最初はより少量で達成された効果を得るために使用者が漸増量を摂取しなければならない場合に生じる。身体依存性は、使用者が薬物に対して生理的適応状態を発現した場合にみられ、薬物をもはや摂取しなくなると離脱(禁断)症候群が生じる。離脱症候群は、薬物が断たれた場合、またはアンタゴニストが薬物を細胞受容体上のその結合部位から排除することによりその作用に拮抗した場合に起きる可能性がある。薬物依存症には必ずしも身体依存性が要求されるわけではない。

20

【0202】

さらに、薬物依存症は精神的依存性、すなわちその薬物を摂取した際の快感または満足感を伴う場合がしばしばある。これらの感覚が使用者に薬物経験を反復させ、あるいはその薬物を剥奪されることの不快感を避けさせる。強い身体依存性を生じる薬物、たとえばニコチン、ヘロインおよびアルコールはしばしば乱用され、依存のパターンを打ち破るのは困難である。依存性を生じる薬物はCNSに作用し、一般に不安や緊張を減少させ；発揚状態、多幸感その他の愉快的気分の変化を生じ；使用者に精神的および身体的能力の増強を感じさせ；あるいは感覚認識を愉快的なものに変化させる。一般に乱用される薬物には、エチルアルコール、オピオイド、抗不安薬、催眠薬、大麻(マリファナ)、コカイン、アンフェタミン、および幻覚剤が含まれる。現在行われている薬物常用者の治療は、行動療法と投薬の併用を伴う場合が多い。メサドンまたはLAAM(レボ- - アセチル-メタノール)などの投薬は、麻薬嗜癮に関連する離脱症状および薬物欲求を抑制し、したがって病的な薬物使用を減らし、患者が治療を継続する機会を向上させるのに有効である。麻薬嗜癮に対する初期の医療支援による離脱法は、患者をそれに相当する薬物であってより弱い離脱症状をもつものに切り替えさせ、次いでその代替薬物を漸減する。最もよく用いられる薬剤はメサドンであり、1日1回、経口摂取される。より重篤な離脱徴候を阻止する最低投与量から患者の処置を開始し、次いで投与量を漸減する。鎮静薬からの離脱にも代替薬を使用できる。患者を長時間作用型鎮静薬、たとえばジアゼパムまたはフェノバルビタールに切り替え、次いで漸減することができる。

30

40

【0203】

ジル-ド-ラ-ツレット症候群は、遺伝性の神経障害である。この障害は、チックと呼ばれる抑制不能な音声および不随意運動を特徴とする。この症状は一般に18歳以前の個体に発現する。運動障害は単純チックに始まり、これが呼吸チックおよび声帯チックを含めた複雑チックに進行する。声帯チックはブタの鳴き声や犬の吠える声に始まり、強迫発声に進展することがある。汚言症(糞便についての不随意の発言)が50%の患者に起きる。重篤なチックおよび汚言症は肉体的にも社会的にも不能となる可能性がある。チックは

50

ミオクロオヌスより複雑になる傾向があるが、舞踏病の動きほど滑らかでない。この点でそれらを区別しなければならない。患者は数秒から数分間、自発的にチックを抑制することがある。

【0204】

現在、単純チックはベンゾジアゼピンで処置されることが多い。単純および複雑チックにクロニジンを使用できる。クロニジンを長期使用しても遅発性ジスキネジアは起きない；その使用を制限する副作用は血圧低下である。より重篤な症例では、ハロペリドールのような抗精神病薬が必要となる場合があるが、不快感、パーキンソン症候群、静座不能および遅発性ジスキネジアなどの副作用のため、そのような抗精神病薬の使用は制限される。この症候群を処置するための安全で有効な方法が求められている。

10

【0205】

加齢性黄斑変性症 (age-related macular degeneration, AMD) は、読書や自動車の運転を含めた "型にはまった" 活動に要求される鮮明な中心視力を生じるのに役立つ網膜微小領域である黄斑部の一般的な眼疾患である。AMD 患者は鮮明な中心視力を喪失する。AMD は、乾燥型と湿潤型の2つの形態をとる。乾燥型 AMD の場合、黄斑部の光覚細胞が徐々に破壊される。現在のところ、乾燥型 AMD は治癒しない。湿潤型 AMD の場合、乾燥型 AMD の悪化に伴って黄斑下に新たな脆い血管が成長し、これらの血管からしばしば血液や体液が漏出して黄斑が急激な損傷を受け、中心視力を喪失する。レーザーによる外科処置で湿潤型 AMD の若干の症例を治療できる。したがって、AMD に対処する医薬が求められている。

20

【0206】

緑内障は、眼内圧上昇により視神経乳頭の病理学的変化が起きる一群の疾患に含まれ、視野に不利な影響を及ぼす。緑内障の治療薬は、眼内圧を低下させるために、眼に流入する体液量を減少させ、または眼からの体液の排出を高める。しかし、現在の薬物は長時間作用するものではなく、または副作用を生じるなどの欠点をもつので、眼科専門医は他の薬物を処方するか、または使用薬物の処方を変更しなければならない。したがって、緑内障を発症させる問題に対処するための安全で有効な方法が求められている。

【0207】

緑内障の虚血期間に興奮毒性アミノ酸が放出されて誘導型の一酸化窒素合成酵素 (iNOS) を刺激し、神経変性が起きる。7ニコチンアゴニストは GABA などの阻害性アミノ酸の放出を刺激し、これが興奮性亢進を減衰させることができる。7ニコチンアゴニストは、神経細胞体に対する直接的な神経保護作用も示す。したがって、7ニコチンアゴニストは緑内障において神経保護能をもつ。

30

【0208】

痛みを伴う者は、痛み、その結果としての睡眠不足と悲痛という、いわゆる "悲惨な3徴候 (terrible triad)" をしばしば伴う。これらはすべて患者個人とその家族にとって苛酷である。痛みは多様な形で発現する可能性があり、あらゆる程度の頭痛、背痛、神経原性疼痛、および関節炎や癌など他の疾患の存在またはそれを排除するための療法による痛みが含まれるが、これらに限定されない。痛みは慢性 (数カ月または数年間持続する痛み) または急性 (傷害の可能性と処置の必要性を知らせる短期間の即時疼痛) のいずれかである。痛みを伴う者は個々の療法に対して異なる応答を示し、成功の度合いは多様である。痛みを処置するための安全で有効な方法が求められている。

40

【0209】

最後に、本発明化合物は定型および異型の抗精神病薬 (antipsychotic drug, anti-psychotic agent と呼ばれる) との併用療法に使用できる。本発明に含まれるすべての化合物が互いに組み合わせて医薬組成物を調製するのに有用であり、そのように使用できる。そのような併用療法は抗精神病薬の有効量を減少させ、このため抗精神病薬の副作用が低下する。本発明の実施に際して使用できる定型の抗精神病薬には、ハルドール (Haldol) が含まれる。異型の抗精神病薬には、ジプラジドン (Ziprasidone)、オランザピン (Olanzapine)、レスペ

50

リドン (Resperidone)、クエチアピン (Quetiapine) が含まれる。

【0210】

式 I の化合物は、反応経路 1 に示すように製造することができる。出発物質は下記の方法または有機化学の分野の専門家に周知の方法で製造できる。反応経路 I に用いた置換基は下記に定めたもの、または特許請求の範囲に示したものである。このクラスの化合物の製造において重要な工程は、(1S, 2R, 4R) - (+) - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボン酸 t - ブチル (実施例 1) と必要な酸塩化物 ($L_v = Cl$)、混合酸無水物 (たとえば $L_v =$ ジフェニルホスホリル、ビス(2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル)ホスフィニル、または一般式 $O - C(O) - R_{Lv}$ のアシルオキシ; R_{Lv} にはフェニルまたは t - ブチルが含まれる)、エステル (たとえば $L_v =$ アルキル、アリールまたは電子欠乏性アリール)、またはカルボン酸 ($L_v = OH$) とを、活性化剤の存在下で結合させる工程である。適切な活性化剤は当業者に周知である; たとえば Kiso, Y., Yajima, H., "Peptides", pp. 39 - 91, カリフォルニア州サンディエゴ, Academic Press (1995) 参照; これにはカルボジイミド、ホスホニウム塩およびウロニウム塩 (たとえばウロニウム塩 HATU) などの物質が含まれるが、これらに限定されない。

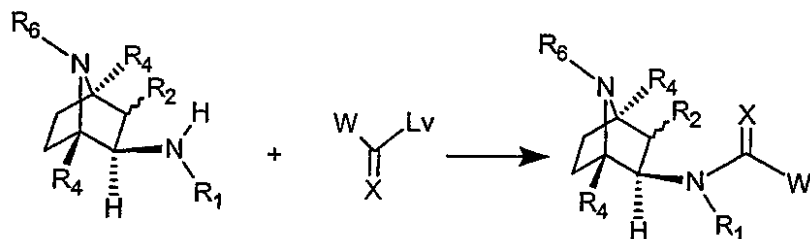
10

【0211】

【化39】

反応経路 1

20



【0212】

好ましくは、(1S, 2R, 4R) - (+) - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボン酸 t - ブチルを、適宜な塩基、たとえば DIEA、およびウロニウム塩、たとえば HATU の存在下に、非プロトン媒質、たとえば DMF 中で、上記の酸に結合させて、目的アミドを得ることができる。あるいは、この酸を TEA の存在下で溶媒として CH_2Cl_2 または $CHCl_3$ を用いてビス(2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリドで処理することにより、混合酸無水物に変換する。得られた酸無水物溶液を (1S, 2R, 4R) - (+) - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボン酸 t - ブチルそのものと、または溶媒として CH_2Cl_2 または $CHCl_3$ を用いて、直接反応させる。さらに、上記アミンとエステル ($W - C(O) - O -$ アルキルまたは $W - C(O) - O -$ (電子欠乏性アリール)) を、アルコール系溶媒、たとえばエタノール中において、高められた温度で縮合させると、目的アミドが得られる。

30

40

【0213】

カルボキシアミドを、硫化剤、たとえばローソン試薬 (Lawesson's Reagent) (2, 4 - ビス(4 - メトキシフェニル) - 1, 3 - ジチア - 2, 4 - ジホスフェタン - 2, 4 - ジスルフィド) により、たとえばジオキサン中、適宜な温度で処理すると (Lawesson et al., Bull. Soc. Chim. Berg., 229 (1978) 参照)、または P_4S_{10} で処理すると (Chem. Rev., 45 (1961) 参照)、対応するチオアミド、たとえば式 I の X が S であるものが得られる。あるいは、ジチオカルボン酸エステルと対応するアザビシクロ部分を反応させて同じチオアミドを形成することができる。

【0214】

50

所望により置換された 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン環系を構築するためには多様な方法がある。たとえば Trudell ($R_4 = H$, Zhang, C., Trudell, M. L., J. Org. Chem., 61, 7189 - 7191, 1996) と Schultz ($R_4 = Me$, Schultz, A. G., Shen, M. S., Tetrahedron Lett., 22, 3347 - 3350, 1981) の独立した研究は、さらに処理して目的とする 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンにするのに適した官能基をもつこの環系の製造に、ディールス - アルダー法が有用であると述べている (反応経路 2)。たとえば Trudell (Zhang, C., Trudell, M. L., Tetrahedron, 54, 8394 - 8354, 1998) は、ディールス - アルダー付加物 1 a ($R_6 =$ メチルカルバメート, $R_4 = H$, $Lv = Br$) が有機銅種との反応により C - 3 において容易に官能化され、2 a、b に置換基 R_2 を導入できると報告している。同様に、付加物 1 a、b、または 2 a、b を加水分解し、続いて Singh (Singh, S., Basmaadjian, G. P., Tetrahedron Lett., 38, 6829 - 6830, 1997) の記載に従ってエンド生成物を異性体化すると、目的とするエキソ酸 3 a ~ d が得られる。3 をジフェニルホスホリルアジドにより第三級アミン塩基 (たとえば Et_3N) の存在下に、適切な溶媒、たとえばトルエン中で処理し、続いて中間体アシルアジドを適切なアルコール (たとえばベンジルアルコール) の存在下で加温すると周知のクルチウス転位が起きて、差別保護されたビスカルバメートが得られる。これを典型的な加水分解条件下で (たとえば 10 % Pd / C、 $EtOH$ 、 H_2 、周囲圧力から 50 p s i まで) 開裂させて、目的アミン 4 を得ることができる。あるいは、差別保護されたビスカルバメートは、アミン 4 に開裂させる前に個々の 2 - エキソ異性体をクロマトグラフィーにより分割するのに好適であろう。

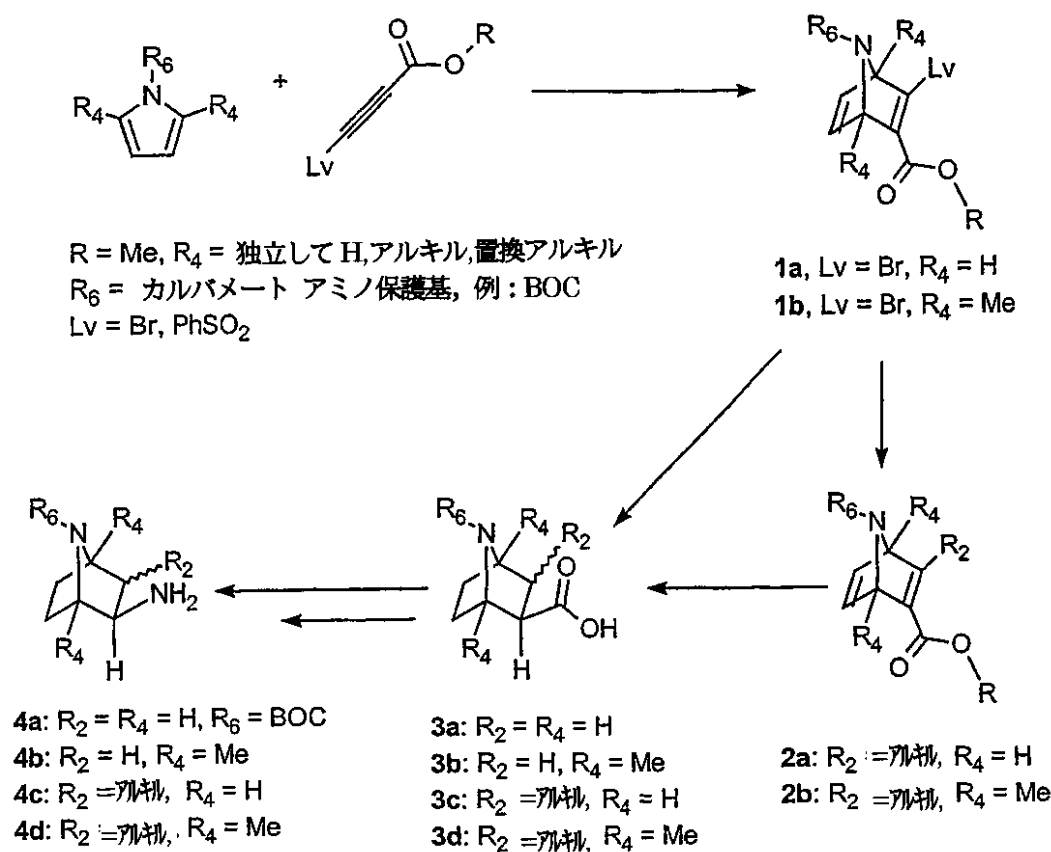
10

20

【 0 2 1 5 】

【 化 4 0 】

反応経路 2



30

40

50

【0216】

$R_6 = t$ -ブチルオキシカルボニルの場合、7-アザ基の脱保護は酸性条件下に、適切な溶媒、たとえばメタノール中で行うのが好都合である。脱保護の後、第二級アミンを還元アミノ化またはアルキル化法によりアルキルおよび置換アルキルで官能化することができる。

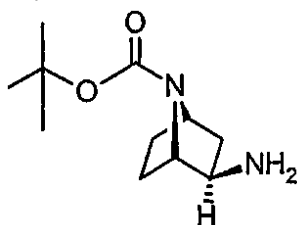
【0217】

文献法による合成またはそのわずかな変更で、必要なカルボン酸が得られることは当業者に自明であろう。

(1S, 2R, 4R) - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボン酸 t -ブチルの製造：

【0218】

【化41】



【0219】

3-プロモ-プロピオール酸メチルの製造：

プロピオール酸メチル(52 ml, 0.583 mol)と再結晶N-プロモ-スクシンイミド(120 g, 0.674 mol)を1,700 mlのアセトン中で窒素下に混和する。この溶液を単一口ットの硝酸銀(9.9 g, 0.0583 mol)そのもので処理し、反応物を室温で6時間攪拌する。アセトンを減圧下で(25 の浴温)除去すると灰色のスラリーが得られる。このスラリーを200 mlのヘキサンで2回洗浄し、灰色固体を濾去し、濾液を真空濃縮すると、95 gの淡黄色油状残留物が得られる。粗製物質を短い経路で減圧下に(65、約25 mmHg)、ドライアイス/アセトン冷却受け器内へ蒸留すると、83.7 g(88%)の3-プロモ-プロピオール酸メチルが淡黄色の油として得られる。分析値： $C_4H_3BrO_2$ についての計算値：C, 29.48; H, 1.86. 実測値：C, 29.09; H, 1.97。

【0220】

3-プロモ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2,5-ジエン-2,7-ジカルボン酸7- t -ブチル・2-メチルの製造：

3-プロモ-プロピオール酸メチル(83.7 g, 0.513 mol)をN- t -ブチルオキシ-ピロール(430 ml, 2.57 mol)に窒素下で添加する。暗色の混合物を90 の浴中で30時間加熱し、冷却し、大部分の過剰N- t -ブチルオキシ-ピロールを真空中でドライアイス/アセトン冷却器により除去する。暗色の油状残留物を1 kgのシリカゲル(230~400メッシュ)上、0~15% EtOAc/ヘキサンで溶離してクロマトグラフィー処理する。適宜な画分を合わせて濃縮すると、97 g(57%)の3-プロモ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2,5-ジエン-2,7-ジカルボン酸7- t -ブチル・2-メチルが暗黄色の油として得られる。HRMS(FAB) $C_{13}H_{16}BrNO_4 + H$ についての計算値：330.0341, 実測値330.0335 ($M + H$)⁺。

【0221】

(+/-)エンド-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,7-ジカルボン酸7- t -ブチル・2-メチルの製造：

3-プロモ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2,5-ジエン-2,7-ジカルボン酸7- t -ブチル・2-メチル(97 g, 0.294 mol)を、PARRボトル内で900 mlの無水EtOH中において10% Pd/C(6.8 g)に添加する。この懸

10

20

30

40

50

濁液を、水 250 ml 中の NaHCO_3 (25 g, 0.301 mol) 溶液で希釈し、混合物を 50 psi で 2.5 時間水素化する。触媒を濾別し、新鮮な EtOH で洗浄し、濾液を真空濃縮すると残留物が得られる。この残留物を飽和 NaHCO_3 (200 ml、2 回) と CH_2Cl_2 (100 ml、4 回) の間で分配する。有機層を合わせて 1:1 無水 K_2CO_3 / 無水 MgSO_4 で乾燥させ、真空濃縮すると、72.8 g (98%) の (+/-) エンド - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2, 7 - ジカルボン酸 7 - t - ブチル - 2 - メチルが得られる。MS (EI) $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4$ について、 m/z : 255 (M)⁺。

【0222】

(+/-) エキソ - 7 - (t - ブトキシカルボニル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - カルボン酸の製造:

(+/-) エンド - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2, 7 - ジカルボン酸 7 - t - ブチル - 2 - メチル (72.8 g, 0.285 mol) を、乾燥フラスコ内で窒素下に 1000 ml の乾燥 MeOH に溶解する。この溶液を単一口ットの固体 NaOMe (38.5 g, 0.713 mol) そのもので処理し、反応物を 4 時間、加温還流する。混合物を 0 に冷却し、400 ml の水で処理し、反応物を 1 時間攪拌して室温にまで高める。混合物を約 400 ml に真空濃縮し、12N HCl で水性残留物の pH を 4.5 に調整する。沈殿を採集および乾燥する。淡褐色のわずかに粘着性のある固体をヘキサン中 60% エーテル 100 ml で 2 回洗浄し、乾燥させると、47 g (68%) の (+/-) エキソ - 7 - (t - ブトキシカルボニル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2, 7 - ジカルボン酸が灰白色粉末として得られる。HRMS (FAB) $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4 + \text{H}$ についての計算値: 242.1392, 実測値 242.1390 ($M + \text{H}$)⁺。

【0223】

(+/-) エキソ - 2 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ } - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボン酸 t - ブチルの製造:

(+/-) エキソ - 7 - (t - ブトキシカルボニル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 (103.9 g, 0.430 mol) を、乾燥フラスコ内で窒素下に、乾燥トルエン 1200 ml 中の TEA (60 ml, 0.430 mol) と混和する。この溶液をジフェニルホスホリルアジド (92.8 ml, 0.430 mol) で滴加処理し、室温で 20 分間攪拌する。混合物をベンジルアルコール (47.9 ml, 0.463 mol) で処理し、反応物を 55 で一夜攪拌する。混合物を冷却し、順にクエン酸 500 ml で 2 回、水 500 ml で 2 回、飽和炭酸水素ナトリウム 500 ml で 2 回、飽和 NaCl 500 ml で 2 回、抽出する。有機層を無水 MgSO_4 で乾燥させ、真空濃縮すると黄褐色の油になる。この粗製物質を 900 g のシリカゲル (230 ~ 400 メッシュ) 上、10 ~ 30% EtOAc / ヘキサンで溶離してクロマトグラフィー処理する。適宜な画分を合わせて濃縮すると、106 g (71%) の (+/-) エキソ - 2 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ } - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボン酸 t - ブチルが淡色の油として得られる。¹H NMR (CDCl_3) 1.29 - 1.60, 1.44, 1.62 - 2.01, 3.76 - 3.88, 4.10, 4.24, 5.10, 7.36 ppm。

【0224】

(+/-) エキソ - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボン酸 t - ブチルの製造:

(+/-) エキソ - 2 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ } - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボン酸 t - ブチル (1.5 g, 4.33 mmol) を、250 ml のパル (Parr) シェーカーボトル内で、40 ml の EtOH において 10% Pd / C (150 mg) と混和する。混合物を 50 psi で 1.5 時間水素化する。触媒を濾去し、濾液を真空濃縮する。この粗製物質を 30 g のシリカゲル (230 ~ 400 メッシュ) 上、7% MeOH / CH_2Cl_2 + 1% 濃 NH_4OH で溶離してクロマトグラフィー処理する。適宜な画分を合わせて濃縮すると、606 mg (66%) の (+/-)

-) エキソ - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボン酸 t - ブチルが得られる。HRMS (FAB) $C_{11}H_{20}N_2O_2 + H$ についての計算値 : 213 . 1603 , 実測値 213 . 1580 (M + H)⁺。このラセミ混合物を (+ / -) - 7 - アザ - [2 . 2 . 1] - アミンと呼ぶ。

【 0 2 2 5 】

ラセミカルボン酸エステル混合物の分割 :

単離した (+ / -) エキソ - 2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボン酸 t - ブチルを、調製用キラル HPLC により分割する (50 × 500 mm Chiralcel OJ カラム、30 、 70 mL / 分、10 / 90 (v / v) イソプロパノール / ヘプタン)。この分割により 40 g の (1 S , 2 R , 4 R) - (+) - 2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボン酸 t - ブチルおよび 42 g の (1 R , 2 S , 4 S) - (-) - 2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボン酸 t - ブチルが得られる。 10

【 0 2 2 6 】

2 R 鏡像異性体を 40 mL のエーテル、続いて 40 mL のヘキサンで摩砕処理し (残留するジアステレオ異性体および鏡像異性体不純物を除去する)、乾燥させると、30 g (56 %) の精製 (1 S , 2 R , 4 R) - (+) - 2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボン酸 t - ブチルが 99 % の鏡像異性体過剰率で得られる。MS (EI) $C_{19}H_{26}N_2O_4$ について、m / z : 346 (M)⁺。[α]_D²⁵ = 22 (c 0 . 42、クロロホルム)。 20

【 0 2 2 7 】

2 S 鏡像異性体を 40 mL のエーテル、続いて 40 mL のヘキサンで摩砕処理すると、35 g (66 %) の精製 (1 R , 2 S , 4 S) - (-) - 2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボン酸 t - ブチルが 99 % の鏡像異性体過剰率で得られる。MS (EI) $C_{19}H_{26}N_2O_4$ について、m / z : 346 (M)⁺。[α]_D²⁵ = - 23 (c 0 . 39、クロロホルム)。

【 0 2 2 8 】

(1 S , 2 R , 4 R) - (+) - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボン酸 t - ブチル ((2 R) - 7 - アザ - [2 . 2 . 1] - アミン) の製造 : (1 S , 2 R , 4 R) - (+) - 2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボン酸 t - ブチル (9 . 5 g , mmol) を、500 mL のパルボトル内で、75 mL の無水 EtOH 中において、10 % Pd / C 950 mg と混和する。反応混合物を 50 psi で 3 時間水素化し、触媒を濾別し、フィルターケーキを MeOH で洗浄する。濾液を真空濃縮すると 6 . 4 g の残留物が得られる。この粗製物質を 200 g のシリカゲル (230 ~ 400 メッシュ) 上、7 % CH₃OH / CHCl₃ (1 % 濃 NH₄OH を含有) で溶離してクロマトグラフィー処理する。適宜な画分を合わせて濃縮すると、5 . 61 g (96 %) の (1 S , 2 R , 4 R) - (+) - 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボン酸 t - ブチル 淡色の油として得られる。MS (EI) $C_{11}H_{20}N_2O_2$ について、m / z : 212 (M)⁺。[α]_D²⁵ = 9 (c 0 . 67、CHCl₃)。この化合物を (2 R) - 7 - アザ - [2 . 2 . 1] - アミンと呼ぶ。 30 40

【 0 2 2 9 】

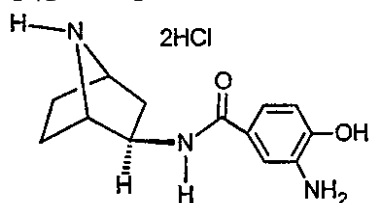
以下の実施例は一例として提示するものであり、提示した例および化合物のみに本発明の範囲を限定するものではない。実施例において製造した塩も例示にすぎず、本発明を限定するためのものではない。医薬的に許容できるいかなる塩も当業者が製造できる。本発明には、純粋な立体異性体の形またはラセミ混合物としての以下の例が含まれる。

【 0 2 3 0 】

実施例 1 : 3 - アミノ - N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 4 - ヒドロキシベンズアミド・二塩酸塩 :

【 0 2 3 1 】

【 化 4 2 】



【 0 2 3 2 】

結合：

1, 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - カルボン酸 (1 7 9 m g , 1 . 1 m m o l) を、C H C l ₃ (5 m l) に、T E A (0 . 1 5 m l , 1 . 1 m m o l) およびビス (2 - オキシ - 3 - オキサゾリジニル) ホスフィン酸クロリド (2 8 0 m g , 1 . 1 m m o l) と共に溶解し、室温で 0 . 5 時間撹拌する。(2 R) - 7 - アザ - [2 . 2 . 1] - アミン (2 1 2 m g , 1 . 0 m m o l) を C H C l ₃ (2 m l) に溶解し、前記溶液に滴加し、室温で 2 時間撹拌する。反応物を飽和 N a H C O ₃ (1 0 m l , 1 回) で洗浄し、有機層を無水 K ₂ C O ₃ で乾燥させ、濾過および真空濃縮すると油が得られる。この粗製油を 2 5 g のスラリー充填シリカ上、4 0 % E t O A c / ヘキサンで溶離してクロマトグラフィー処理する。適宜な画分を合わせて濃縮すると黄色の油が得られる。この油を M e O H 中 1 M H C l (1 0 m l) に溶解し、室温で一夜撹拌する。揮発性成分を真空下で除去し、残留物を I P A (2 m l) で摩砕処理すると沈殿が生じる。このスラリーを濾過し、ケーキをエーテルで洗浄すると、1 5 1 m g (4 6 %) の実施例 1 が白色固体として得られる。M S C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂ 2 H C l について (E I) m / z : 2 4 7 (M) ⁺。

10

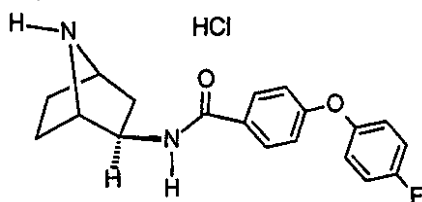
20

【 0 2 3 3 】

実施例 2 : N - [(1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプツ - 2 - イル] - 4 - (フルオロフェノキシ) ヒドロキシベンズアミド塩酸塩：

【 0 2 3 4 】

【 化 4 3 】



30

【 0 2 3 5 】

4 - (フルオロフェノキシ) 安息香酸の製造：

乾燥フラスコに 4 - フルオロベンゼンボロン酸 (2 . 1 1 g , 1 5 . 0 7 m m o l , 2 . 0 0 当量)、4 - ヒドロキシ安息香酸メチル (1 . 1 5 g , 7 . 5 4 m m o l , 1 . 0 0 当量)、酢酸銅 (I I) (1 . 3 7 g , 7 . 5 4 m m o l , 1 . 0 0 当量)、粉末状モレキュラーシーブ (約 2 g)、T E A (5 . 2 4 m l , 3 7 . 6 8 m m o l , 5 . 0 0 当量)、次いで C H ₂ C l ₂ (7 5 m l) を装入する。反応混合物に乾燥空気を 1 8 時間吹き込む。混合物を C H ₂ C l ₂ で希釈し、シリカゲルに装填し、生成物およびビフェニル副生物を E t O A c - ヘプタン (1 : 9 , 1 L) でシリカゲルパッドから溶離する。目的画分を合わせて溶媒を真空下で除去すると 1 . 9 g のメチルエステルが得られる。これは、N M R によれば 9 2 % の目的メチルエステルを含有する (1 . 6 9 g , 9 1 %)。このメチルエステル (1 . 8 4 g , 7 . 5 m m o l , 1 . 0 当量) をジオキサン (1 5 m l) と共に、溶解するまで撹拌する。次いで L i O H (1 . 0 N (水溶液) , 1 5 . 0 m l , 2 . 0 当量) を添加し、反応混合物を 1 8 時間撹拌する。p H < 4 になるまで H C l (1 . 0 N , 水溶液) を徐々に添加する。生じた沈殿を濾過により採集し、水ですすぎ、真空オーブン内で 6 0 °C において 3 日間乾燥させると、1 . 5 7 g (エステルから 9 0 %) の白色固

40

50

体が得られる。MS $C_{13}H_9FO_3$ について (EI) m/z : 232 (M)⁺。

【0236】

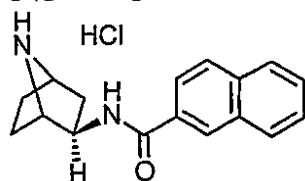
実施例 2 は、実施例 1 に記載した結合方法を重大な変更なしに用いて得られる；4 - (フルオロフェノキシ)安息香酸を使用して 87 mg (48%) の白色固体を得る。MS $C_{19}H_{19}FN_2O_2$ について (ESI) m/z : 327 ($M+H$)⁺。

【0237】

実施例 3 : N - [(1S, 2R, 4R) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘブツ - 2 - イル] - 2 - ナフトアミド塩酸塩：

【0238】

【化 4 4】



【0239】

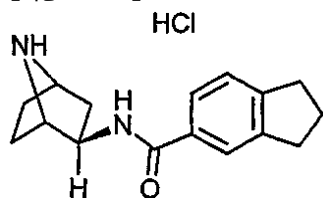
2 - ナフトエ酸 (129 mg, 0.75 mmol) を、DMF (5 ml) に、DIEA (0.39 ml, 2.25 mmol) および (2R) - 7 - アザ - [2.2.1] - アミン (175 mg, 0.83 mmol) と共に溶解し、0 に冷却する。HATU (285 mg, 0.75 mmol) を少量ずつ添加し、反応物を室温で一夜攪拌して氷浴を融かす。揮発性成分を真空下で除去し、粗製物質を 30 g のスラリー充填シリカ上、35% EtOAc / ヘキサンで溶離してクロマトグラフィー処理する。適宜な画分を合わせて濃縮する。残留物を MeOH 中 1M HCl (5 ml) に溶解し、一夜攪拌する。50 で 1 時間のわずかな加熱が必要である。揮発性成分を再び真空下で除去し、残留物を IPA (3 ml) で処理する。生じた沈殿を濾過により単離し、エーテルですすぎ、乾燥させると、129 mg (57%) の実施例 3 が得られる。HRMS (FAB) $C_{17}H_{18}N_2O + H$ についての計算値：267.1497, 実測値 267.1499 ($M+H$)⁺。

【0240】

実施例 4 : N - ((1S, 2R, 4R) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘブツ - 2 - イル) インダン - 5 - カルボキシアミド塩酸塩：

【0241】

【化 4 5】



【0242】

(1S, 2R, 4R) - 2 - [(2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 5 - イルカルボニル) アミノ] - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘブタン - 7 - カルボン酸 t - ブチル および (1R, 2S, 4S) - 2 - [(2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 5 - イルカルボニル) アミノ] - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘブタン - 7 - カルボン酸 t - ブチルの製造：

インダン - 5 - カルボン酸 (Feiser and Hershberg, J. Med. Chem. Soc., 62, 49 - 51, 1940) (649 mg, 4.0 mmol) を、DIEA (1.29 ml, 8.0 mmol) および (+/-) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘブタン - 2 - アミン (934 mg, 4.4 mmol) と DMF (20 mL) 中で混和し、0 に冷却し、HATU (1.52 g, 4.0 mmol) で処理し、氷浴が融けるまで 4 時間攪拌する。混合物を濃縮すると黄褐色の油 (3.9 g) が得られ、これ

10

20

30

40

50

を70gのスラリー充填シリカゲル上、25% EtOAc / ヘキサンで溶離してクロマトグラフィー処理する。適宜な画分を合わせて濃縮すると、白色泡状物(1.31g)が得られる。この物質(1.3g)を調製用キラルHPLCにより分割する; 5×50cm Chiralpak ADカラム、流速70mL/分、移動相50% IPA / ヘプタン、検出220nm UV、注入IPA中15mL(650mg)。画分Aを14分から19分まで採集し、画分Bを21分から29分まで採集する。これらの画分を下記に従って再アッセイする: 0.46×25cm Chiralcel OD-Hカラム、流速0.5mL/分、移動相10% IPA / 90% ヘプタン、検出220nm UV、注入10μL。このアッセイ条件下で画分Aは12.0分で溶出し(100% ee (鏡像異性体過剰率), 520mg)、画分Bは14.4分で溶出する(96.2% ee, 565mg)。

10

【0243】

画分Aを20gのスラリー充填シリカゲル上、30% EtOAc / ヘキサンで溶離してクロマトグラフィー処理する。適宜な画分を合わせて濃縮すると、479mg(67%)の(1S, 2R, 4R) - 2 - [(2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 5 - イルカルボニル)アミノ] - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボン酸 t - ブチルが白色固体として得られる。MS(EI)m/z: 356(M⁺)。

【0244】

画分Bを20gのスラリー充填シリカゲル上、25% EtOAc / ヘキサンで溶離してクロマトグラフィー処理する。適宜な画分を合わせて濃縮すると、495mg(69%)の(1R, 2S, 4S) - 2 - [(2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 5 - イルカルボニル)アミノ] - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボン酸 t - ブチルが白色固体として得られる。HRMS(FAB)C₂₁H₂₈N₂O₃ + Hについての計算値: 357.2178, 実測値357.2184(M + H)⁺。

20

【0245】

(1S, 2R, 4R) - 2 - [(2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 5 - イルカルボニル)アミノ] - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボン酸 t - ブチル(459mg, 1.29mmol)をMeOH(20mL)に溶離し、3N HClメタノール溶液(4.5mL)で処理し、室温で16時間攪拌し、次いで50℃に7時間加熱する。混合物を濃縮乾固し、MeOH(0.5mL)に溶解し、IPA(1mL)で処理し、次いで混濁するまでジエチルエーテル(5mL)で処理する。固体を窒素下で濾過し、真空オーブン内で50℃において乾燥させると265mg(70%)の実施例4が得られる。MS(EI)m/z: 256(M⁺)。[α]_D²⁵ = -5、水(c = 0.66)。

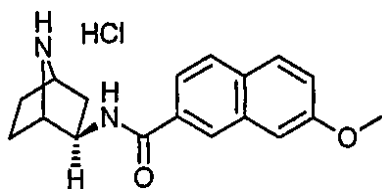
30

【0246】

実施例5: N - [(1S, 2R, 4R) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプツ - 2 - イル] - 7 - メトキシ - 2 - ナフトアミド塩酸塩:

【0247】

【化46】



40

【0248】

2 - シアノ - 7 - メトキシナフタレン(501mg, 2.74mmol)(Kehr, Christiane, et al., Helv. Chim. Acta, 1997, 80, 892 - 896; またはTschäen, D.M., et al., Synth. Commun., 1994, 24, 887 - 890)を95% EtOH(5mL)に懸濁する。KOH(503mg, 9.0mmol)を添加し、得られた混合物を24時間、加熱還流する。反応物を放冷し、次いで水(5mL)で希釈する。pH < 2になるまで濃HClを

50

添加する。生じた沈殿を濾過し、水で洗浄し、70 で真空乾燥すると、7 - メトキシ - 2 - ナフトエ酸が白色固体 (540 mg, 98%) として得られる。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 3.89, 7.29, 7.53, 7.81, 7.91, 7.92, 8.50, 13.01。

【0249】

7 - メトキシ - 2 - ナフトエ酸を実施例3の記載をに従って重大な変更なしに(2R) - 7 - アザ - [2.2.1] - アミンと結合させ、脱保護すると、247 mg (100%) の実施例5が白色固体として得られる。

【0250】

7 n A C h R アゴニスト活性を測定するための材料と方法

10

7 n A C h R アゴニストの E C₅₀ を測定するための細胞ベースのアッセイ法

7 - 5 H T₃ 受容体の構築と発現:

ヒト 7 n A C h R 由来のイオンチャンネルのリガンド結合ドメインを含む N - 末端 201 アミノ酸をコードする c D N A を、マウス 7 - 5 H T₃ 受容体のポア形成領域をコードする c D N A に融合させた; E i s e l e J L, e t a l., キメラニコチン - セロトニン作動性受容体は別個のリガンド結合特異性およびチャンネル特異性をもつ, N a t u r e (1993), 12月2日; 366 (6454): 479 - 83 に記載され、G r o p p i ら (W O O O / 73431) により改変された方法に従った。このキメラ 7 - 5 H T₃ イオンチャンネルを、それぞれ G - 418 およびハイグロマイシン B に対する耐性遺伝子を含む p G S 175 および p G S 179 に挿入した。両プラスミドを同時に S H - E P 1 細胞にトランスフェクションし、G - 418 とハイグロマイシン B の両方に耐性である細胞系を選択した。キメライオンチャンネルを発現する細胞系は、それらが細胞表面に蛍光性 - プンガロトキシンを結合する能力により同定された。最大量の蛍光性 - プンガロトキシ結合を示す細胞を、蛍光表示細胞分取器 (F A C S) により単離した。最少必須培地 [非必須アミノ酸を含有し、10% ウシ胎仔血清、L - グルタミン、100 単位 / ml のペニシリン / ストレプトマイシン、250 ng / mg のファンギゾン (f u n g i z o n e)、400 μg / ml のハイグロマイシン B、および 400 μg / ml の G - 418 を補充したもの] 中、37、6% C O₂ で標準哺乳動物細胞インキュベーター内において少なくとも4週間の連続培養により細胞を増殖させた後、蛍光性 - プンガロトキシ結合を測定することにより、キメラ 7 - 5 H T₃ を安定発現する細胞系

20

30

【0251】

キメラ 7 - 5 H T₃ 受容体の活性のアッセイ

7 - 5 H T₃ イオンチャンネルの活性をアッセイするために、このチャンネルを発現する細胞をアッセイ前に96または384ウェルの培養皿 (C o r n i n g # 3614) の各ウェルに接種し、集密状態にまで増殖させた。アッセイ当日、無水 D M S O に溶解した 2 mM カルシウム・グリーン (C a l c i u m G r e e n) 1, A M (M o l e c u l a r P r o b e s) と 20% プルロニック (p l u r o n i c) F - 127 (M o l e c u l a r P r o b e s) の 1:1 混合物を細胞に添加した。この溶液を、最終濃度 2 μM になるように各ウェルの増殖培地に直接添加した。細胞をこの色素と共に 37 で 60 分間インキュベートし、次いで改変型アール (E a r l e) 平衡塩類溶液 (M M E B S S) で洗浄した: W O O O / 73431 に記載。W O O O / 73431 の記載に従って、キメラ 7 - 5 H T₃ イオンチャンネルのカルシウムイオン流束が最大になるように M M E B S S のイオン条件を調整した。キメラ 7 - 5 H T₃ イオンチャンネルに対する化合物の活性を F L I P R により分析した。500 mW の電力を用いて励起波長 488 nm に計測器を設定した。最大の S / N 比を維持するために、525 nm より上で適宜な F - ストップ (F - s t o p) 付きで蛍光発光を測定した。キメラ 7 - 5 H T₃ イオンチャンネル発現細胞に化合物を直接添加し、アゴニスト誘導によるキメライオンチャンネル活性化により生じた細胞内カルシウム増加を測定することにより、各化合物のアゴニスト活性を測定した。このアッセイは定量的であり、したがって細胞内カルシウムの濃度依存

40

50

性増加がカルシウム・グリーンの蛍光の濃度依存性変化として測定される。化合物が最大増加の50%を引き起こすのに必要な有効濃度を EC_{50} と呼ぶ。本発明の例は、約285～約32,600nMの EC_{50} 値をもつ。

【0252】

結合定数：

7nAChRアゴニスト活性を測定するための他の方法は、競合結合アッセイにおける有効アゴニストの結合定数を測定するものである。7nAChRについては、薬物ターゲットとしてキメラ7-5HT₃イオンチャンネルを用いた機能 EC_{50} 値と、内因性7nAChRへの化合物の結合親和性との間に、良好な相関性がある。

【0253】

膜の調製

雄Sprague-Dawleyラット(300～350g)を断頭屠殺し、脳(全脳から小脳を除いたもの)を速やかに切り取り、秤量し、9体積/g(湿潤重量)の氷冷0.32Mショ糖中で、50に設定した回転きね(10回の上下運動)を用いてホモジナイズする。ホモジェネートを1,000×g、4で10分間遠心する。上清を採集し、20,000×g、4で20分間遠心する。得られたペレットをタンパク質濃度1～8mg/mLに再懸濁する。5mLアリコートのホモジェネートをアッセイに必要となるまで-80に凍結しておく。アッセイ当日、アリコートを室温で融解し、クレプス-20mMヘプス緩衝液、pH7.0(室温)[4.16mM NaHCO₃、0.44mM KH₂PO₄、127mM NaCl、5.36mM KCl、1.26mM CaCl₂および0.98mM MgCl₂を含有]に希釈して、試験管当たり25～150μgのタンパク質を添加する。ウシ血清アルブミンを標準品として用いて、Bradford法(Bradford, M.M., Anal. Biochem., 72, 248-254, 1976)によりタンパク質を測定する。

【0254】

結合アッセイ：

飽和試験のために、緩衝液および種々の濃度の放射性リガンドを入れた試験管に0.4mLのホモジェネートを添加し、最終体積0.5mL、25で、1時間インキュベートする。放射性リガンドの前に添加した0.05mLのMLA(最終濃度1μM)の存在下で平行してインキュベートした組織において、非特異的結合を測定する。競合試験において、0.05mLの[³H]-MLA(最終濃度3.0～4.0nM)の添加前に漸増濃度の薬物を試験管に添加する。48ウェルBrandel細胞ハーベスターに取り付けたワットマン(Whatman)GF/Bガラス濾紙を通した急速真空濾過により、インキュベーションを止める。フィルターを50mMトリスHCl pH7.0-0.05%ポリエチレンイミンに予備浸漬する。フィルターを速やかに5mLアリコートの冷0.9%食塩水で2回洗浄し、次いで液体シンチレーション測定により放射能を計数する。

【0255】

データ分析

競合結合アッセイ試験において、非線形回帰あてはめプログラムから得た濃度依存性[³H]-MLA結合阻害から、Cheng-Prusoff方程式(Cheng, Y.C. and Prusoff, W.H., Biochem. Pharmacol., 22, p. 3099-3108, 1973)に従って阻害定数(K_i)を計算した。非線形回帰によりヒル(Hill)係数を求めた(可変勾配付きGraphPad Prism S字形用量応答)。

10

20

30

40

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
6 March 2003 (06.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/018586 A1

- (51) International Patent Classification: C07D 487/08, A61K 31/40, A61P 25/00 (74) Agent: HOSLEY, Mary, J.; Global Intellectual Property, Pharmacia & Upjohn Company, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US02/21327 (81) Designated States (national): AF, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) International Filing Date: 14 August 2002 (14.08.2002) (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/314,767 24 August 2001 (24.08.2001) US
60/314,769 24 August 2001 (24.08.2001) US
60/314,862 24 August 2001 (24.08.2001) US
60/314,771 24 August 2001 (24.08.2001) US
60/389,109 14 June 2002 (14.06.2002) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): PHARMACIA & UPJOHN COMPANY [US/US]; 301 Henrietta, Kalamazoo, MI 49001 (US).
- (72) Inventors; and
(73) Inventors/Applicants (for US only): WISHKA, Don, G. [US/US]; 1431 Northampton Road, Kalamazoo, MI 49006-1993 (US); MYERS, Jason, K. [US/US]; 1028 Homestead Avenue, Kalamazoo, MI 49001 (US); GROPP, Vincent, E., Jr. [US/US]; 318 Sprague Avenue, Kalamazoo, MI 49006 (US).
- Published:
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 03/018586 A1

(54) Title: SUBSTITUTED-ARYL 7-AZA[2.2.1]BICYCLOHEPTANES FOR THE TREATMENT OF DISEASE

(57) Abstract: The invention provides compounds of Formula (I): Formula I wherein the stereochemistry of the 7-azabicyclo[2.2.1]heptane ring is 1S, 2R, 4R and the nitrogen substituent at the C-2 carbon has the *exo* orientation; W is Q, -C=C-Q, or C≡C-Q; and Q is as defined herein. These compounds may be in the form of pharmaceutical salts or compositions, and are useful in pharmaceuticals used to treat diseases or conditions in which α7 is known to be involved.

WO 03/018586

PCT/US02/21327

SUBSTITUTED-ARYL 7-AZA[2.2.1]BICYCLOHEPTANES FOR THE
TREATMENT OF DISEASE

FIELD OF INVENTION

5 Nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) play a large role in central nervous system (CNS) activity. Particularly, they are known to be involved in cognition, learning, mood, emotion, and neuroprotection. There are several types of nicotinic acetylcholine receptors, and each one appears to have a different role in regulating CNS function. Nicotine affects all such receptors, and has a variety of activities.

10 Unfortunately, not all of the activities are desirable. In fact, one of the least desirable properties of nicotine is its addictive nature and the low ratio between efficacy and safety. The present invention relates to molecules that have a greater effect upon the $\alpha 7$ nAChRs as compared to other closely related members of this large ligand-gated receptor family. Thus, the invention provides compounds that are active drug

15 molecules with fewer side effects.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Cell surface receptors are, in general, excellent and validated drug targets. nAChRs comprise a large family of ligand-gated ion channels that control neuronal

20 activity and brain function. These receptors have a pentameric structure. In mammals, this gene family is composed of nine alpha and four beta subunits that co-assemble to form multiple subtypes of receptors that have a distinctive pharmacology. Acetylcholine is the endogenous regulator of all of the subtypes, while nicotine non-selectively activates all nAChRs.

25 The $\alpha 7$ nAChR is one receptor system that has proved to be a difficult target for testing. Native $\alpha 7$ nAChR is not routinely able to be stably expressed in most mammalian cell lines (Cooper and Millar, *Nature*, 366(6454), p. 360-4, 1997). Another feature that makes functional assays of $\alpha 7$ nAChR challenging is that the receptor is rapidly (100 milliseconds) inactivated. This rapid inactivation greatly

30 limits the functional assays that can be used to measure channel activity.

Recently, Eisele et al. has indicated that a chimeric receptor formed between the N-terminal ligand binding domain of the $\alpha 7$ nAChR (Eisele et al., *Nature*, 366(6454), p 479-83, 1993), and the pore forming C-terminal domain of the 5-HT₃

WO 03/018586

PCT/US02/21327

receptor expressed well in *Xenopus* oocytes while retaining nicotinic agonist sensitivity. Eisele et al. used the N-terminus of the avian (chick) form of the $\alpha 7$ nAChR receptor and the C-terminus of the mouse form of the 5-HT₃ gene. However, under physiological conditions the $\alpha 7$ nAChR is a calcium channel while the 5-HT₃R is a sodium and potassium channel. Indeed, Eisele et al. teaches that the chicken $\alpha 7$ nAChR/ mouse 5-HT₃R behaves quite differently than the native $\alpha 7$ nAChR with the pore element not conducting calcium but actually being blocked by calcium ions. WO 00/73431 A2 reports on assay conditions under which the 5-HT₃R can be made to conduct calcium. This assay may be used to screen for agonist activity at this receptor.

US Patent 6,255,490 discloses 7-azabicyclo[2.2.1]-heptane and -heptene derivatives as cholinergic receptor ligands.

US Patent 6,117,889 discloses 7-azabicyclo[2.2.1]-heptane and -heptene derivatives as analgesics and anti-inflammatory agents.

US Patent 6,060,473 discloses 7-azabicyclo[2.2.1]-heptane and -heptene derivatives as cholinergic receptor ligands.

US Patent 6,054,464 discloses azabicyclic esters of carbamic acids useful in therapy, especially in the treatment or prophylaxis of psychotic disorders and intellectual impairment disorders, as well as intermediates and use of intermediates in synthesis.

US Patent 5,977,144 discloses compositions for benzyldiene- and cinnamylidene-anabaseines and methods for using these compositions for treating conditions associated with defects or malfunctioning of nicotinic subtypes brain receptors. These compositions target the $\alpha 7$ receptor subtype with little or no activation of the $\alpha 4\beta 2$ or other receptor subtypes.

US Patent 5,919,793 discloses heterocyclic derivatives useful in lowering cholesterol levels in blood plasma.

US Patent 5,741,819 discloses arylsulfonylbenzene derivatives and their use as factor Xa inhibitors as being useful for the treatment of arterial and venous thrombotic occlusive disorders, inflammation, cancer, and neurodegenerative diseases.

US Patent 5,723,103 discloses substituted benzamides and radioligand analogs and methods of using the compounds for the identification of 5-HT₃ receptors and the detection and treatment of abnormal conditions associated therewith.

WO 03/018586

PCT/US02/21327

US Patent 5,576,434 discloses a novel process for preparing 2-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-benz[de]isoquinolin-1-one, the pharmaceutically acceptable salts thereof, which are 5-HT₃ receptor antagonists, and the intermediates thereof.

5 US Patent 5,561,149 discloses the use of a mono or bicyclic carbocyclic, or heterocyclic carboxylic, acid ester or amide or an imidazolyl carbazol in the manufacture of a medicament suitable for the treatment of stress-related psychiatric disorders, for increasing vigilance, for the treatment of rhinitis or serotonin-induced disorders and/or coadministration with another active agent to increase the
10 bioavailability thereof, or for nasal administration.

US Patent 5,290,938 discloses optical active forms of the carboxylic acid amines of 3-aminoquinuclidine, generally N-(aminoquinuclidinyl-3)-alkylamides where alkyl is a linear or branched hydrocarbon chain of the general formula C_nH_(2n+1), preferably CH₃ or C₂H₅, and the preparation thereof. These can be
15 hydrolyzed to the optical active forms of 3-aminoquinuclidine.

US Patent 5,273,972 discloses novel 2-substituted-3-quinuclidinyl arylcarboxamides and arylthiocarboxamides and corresponding arylcarboxylates which have utility as therapeutic agents which exhibit gastric prokinetic, antiemetic, anxiolytic and 5-HT (serotonin) antagonist effects in warm blooded animals.

20 US Patent 5,237,066 discloses enantiomers of absolute configuration S of amide derivatives of 3-aminoquinuclidine, the process for preparing them and their use as medicinal products having activity in respect of gastric movements and antiemetic activity.

US Patent 5,236,931 discloses novel 3-quinuclidinyl benzamides and
25 benzoates which have utility as therapeutic agents which exhibit anxiolytic, antipsychotic, cognition improvement, antiemetic and gastric prokinetic effects in warm blooded animals.

US Patent 5,206,246 discloses anxiolytic-R-N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl) benzamides and thiobenzamides, their N-oxides and pharmaceutically acceptable salts
30 thereof. A preferred compound is R-(+)-4-amino-N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-5-chloro-2-methoxybenzamide.

US Patent 5,106, 843 discloses heterocyclic compounds useful as 5-HT₃ antagonists.

WO 03/018586

PCT/US02/21327

US Patent 5,084,460 discloses methods of therapeutic treatment with N-(3-quinuclidinyl)-2-hydroxybenzamides and thiobenzamides. The therapeutic agents are disclosed as exhibiting anxiolytic antipsychotic and cognitive improving effects in warm blooded animals.

5 US Patent 5,070,095 discloses novel 1-(azabicyclo[2.2.2]oct-3- or -4-yl)benzamides substituted on the benzene ring with the basic substituted aminomethyleneamino group which has been found to be useful in treating emesis, including emesis due to chemical and radiation anticancer therapy, anxiety, and impaired gastric emptying.

10 US Patent 5,057,519 discloses 5-HT₃ antagonists as being useful in reducing opiate tolerance.

US Patent 5,039,680 disclose 5-HT₃ antagonists in preventing or reducing dependency on dependency-inducing agents.

15 US Patent 5,025,022 discloses a method of treating or preventing schizophrenia and/or psychosis using S-N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzamides and thiobenzamides, their N-oxides and pharmaceutically acceptable salts thereof. A preferred compound is S(-)-4-amino-N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-5-chloro-2-methoxybenzamide.

20 US Patent 5,017,580 discloses memory enhancing-R-N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzamides and thiobenzamides, their N-oxides and pharmaceutically acceptable salts thereof. A preferred compound is R-(+)-4-amino-N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-5-chloro-2-methoxybenzamide.

25 US Patent 4,908,370 discloses anxiolytic-N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzamides and thiobenzamides as having anxiolytic activity, in particular, activity against anxiety induced by the withdrawal from ingested substances such as narcotics.

US Patent 4,877,794 discloses 2-alkoxy-N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzamide and thiobenzamide compositions and the use thereof to treat schizophrenia.

30 US Patent 4,877,780 discloses antiemetic N-substituted benzamides having pharmaceutical properties rendering them useful as antiemetic agents with reduced undesirable side effects.

US Patent 4,870,181 discloses a process for the preparation of 2-alkoxy-N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl)aminobenzamide.

WO 03/018586

PCT/US02/21327

US Patent 4,835,162 discloses agonists and antagonists to nicotine as smoking deterrents.

US Patent 4,820,715 discloses anti-emetic quinuchidiny benzamides. The compounds are particularly useful in the treatment of chemotherapy-induced emesis in cancer patients. Some of the compounds are also useful in disorders relating to impaired gastric motility.

US Patent 4,803,199 discloses pharmaceutically useful heterocyclic acid esters and amides or alkylene bridged piperidines as serotonin M antagonists.

US Patent 4,798,829 discloses 1-azabicyclo[3.2.2]nonane derivatives having gastric motility enhancing activity and/or anti-emetic activity and/or 5-HT receptor antagonist activity.

US Patent 4,721,720 discloses a method of treating emesis, anxiety and/or irritable bowel syndrome.

US Patent 4,717,563 discloses 2-alkoxy-N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl) benzamides and thiobenzamides in a method for alleviating emesis caused by non-platinum anticancer drugs.

US Patent 4,657,911 discloses 3-amino quinuclidine derivatives and the application thereof as accelerators of gastro-intestinal motor function and as medicament potentiators.

US Patent 4,605,652 discloses a method of enhancing memory or correcting memory deficiency with arylamido (and arylthioamido)-azabicycloalkanes, and the pharmaceutically acceptable acid addition salts, hydrates and alcoholates thereof.

US Patent 4,593,034 discloses 2-alkoxy-N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzamides and thiobenzamides having gastrokinetic and anti-emetic activity.

US Patent 4,093,734 discloses amino-benzoic acid amides useful as anxiolytics, anticonvulsives, antiemetics and antiulcerogenics.

US Patent 3,702,324 discloses 3,4,5-trimethoxybenzamides of substituted anilines and of alkylpiperidines which exert a specific effect on the central nervous system and a somewhat lesser effect on muscle function, and thus have utility as tranquilizers.

WO 01/60821 discloses novel biarylcarboxamides.

WO 03/018586

PCT/US02/21327

WO 01/36417 A1 discloses novel N-azabicyclo-amide derivatives and use in therapy, especially in the treatment of prophylaxis of psychotic disorders and intellectual impairment disorders.

WO 01/29304 discloses quinuclidine acrylamides.

5 WO 00/73431 A2 discloses two binding assays to directly measure the affinity and selectivity of compounds at the $\alpha 7$ nAChR and the 5-HT₃R. The combined use of these functional and binding assays may be used to identify compounds that are selective agonists of the $\alpha 7$ nAChR.

WO 97/30998 discloses azabicyclic esters of carbamic acids useful in therapy.

10 WO 92/15579 discloses multicyclic tertiary amine polyaromatic squalene synthase inhibitors and method of treatment for lowering serum cholesterol levels using the compounds.

WO 92/11259 discloses azabicyclic amides or esters of halogenated benzoic acids having 5-HT₃ receptor antagonist activity.

15 WO 91/09593 discloses 5-HT₃ antagonists for treatment of nausea, bradycardia or hypotension associated myocardial instability.

FR 2 625 678 discloses N-(quinuclidin-3-yl)-benzamides and thiobenzamides useful as diet-control agents.

20 In *Bioorg. & Med.Chem. Lett.* 11 (2001) 319-321, the 5-HT₃ antagonist tropisetron (ICS 205-930) is discussed as a potent and selective $\alpha 7$ nicotinic receptor partial agonist.

In *Behavioral Brain Res.*, 113 (2000) 169-181, it is discussed that the brain $\alpha 7$ nicotinic receptor may be an important therapeutic target for the treatment of Alzheimer's disease using DMXBBA which is known as GTS-21.

25 In *Eur. J.Med. Chem.*, 34 (1999) 415-422, benzimidazole-2-carboxylic acid amides and esters are discussed as a new structural class of 5-HT₃ ligands.

SUMMARY OF THE INVENTION

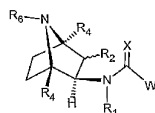
30 In general, the invention includes a compound of formula A-L-B or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A is a 7-azabicyclo[2.2.1]heptane ring having 1S, 2R, and 4R stereochemistry; L is a linking moiety including an amide, a thioamide, an acrylamide, an acrylthioamide, a propiolamide, or a propiolthioamide where the linking moiety is bonded to the C-2 carbon of the heptane ring in an *exo*

WO 03/018586

PCT/US02/21327

- orientation; and B is phenyl, naphthyl, or phenyl fused to a 5- or 6-membered saturated or partially unsaturated ring, all optionally substituted where valency allows with any one or more of the following substituents as herein defined: alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, halogenated alkyl, halogenated alkenyl, halogenated alkynyl, halogenated cycloalkyl, halogenated heterocycloalkyl, substituted alkyl, substituted alkenyl, substituted alkynyl, substituted cycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, lactam heterocycloalkyl, R_7 , R_9 , $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, F , Cl , Br , I , $-\text{OR}_8$, $-\text{SR}_8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}_8$, $-\text{N}(\text{R}_8)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_8)_2$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_8)_2$, $-\text{NR}_8\text{S}(\text{O})_2\text{R}_8$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_8)_2$, phenyl optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F , Cl , Br , I , R_{13} , and R_{15} , or naphthyl optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F , Cl , Br , I , R_{13} , and R_{15} , or optionally a carbon atom is substituted with $=\text{O}$ or $=\text{S}$ where valency allows. The B is bonded to L wherever valency allows on B.

The present invention discloses compounds of the Formula I:



Formula I

wherein the stereochemistry of the of the 7-azabicyclo[2.2.1]heptane ring is 1*S*, 4*R* and the nitrogen substituent at the C-2 carbon has the *exo* orientation and is *R*;

X is O or S;

W is $-\text{Q}$, $-\text{C}=\text{C}-\text{Q}$, or $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Q}$;

Q is aryl wherein the aryl can have a bond to the core molecule at any position where valency allows provided that there is only one said bond to the core molecule, or a group of formula II



Formula II

wherein the phenyl ring of formula II is optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F , Cl , Br , I , R_3 , or a bond to the core molecule at any position where valency allows, provided that there is only one said bond to the core molecule;

WO 03/018586

PCT/US02/21327

Z is $-C(R_Z)_2-C(R_Z)_2-C(R_Z)_2-$, $-C(R_Z)=C(R_Z)-C(R_Z)_2-$,
 $-C(R_Z)_2-C(R_Z)_2-C(R_Z)_2-C(R_Z)_2-$, $-C(R_Z)=C(R_Z)-C(R_Z)_2-C(R_Z)_2-$, or
 $-C(R_Z)_2-C(R_Z)=C(R_Z)-C(R_Z)_2-$;

R_Z is H, R_3 , or a bond to the core molecule at any position where valency

5 allows, provided that there is only one said bond to the core molecule;

R_1 is H, alkyl, cycloalkyl, halogenated alkyl, or aryl;

R_2 is H, alkyl, halogenated alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, or aryl;

Each R_3 is independently alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl,
 halogenated alkyl, halogenated alkenyl, halogenated alkynyl, halogenated cycloalkyl,
 10 halogenated heterocycloalkyl, substituted alkyl, substituted alkenyl, substituted
 alkynyl, substituted cycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, lactam heterocycloalkyl,
 R_7 , R_9 , $-OR_8$, $-SR_8$, $-S(O)_2R_8$, $-S(O)R_8$, $-OS(O)_2R_8$, F, Cl, Br, I, $-N(R_8)_2$, $-C(O)R_8$,
 $-C(S)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-CN$, $-C(O)N(R_8)_2$, $-NR_8C(O)R_8$, $-S(O)_2N(R_8)_2$, $-NR_8S(O)_2R_8$,
 $-NO_2$, $-N(R_8)C(O)N(R_8)_2$, phenyl optionally substituted with 1-4 substituents

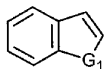
15 independently selected from F, Cl, Br, I, R_{13} , and R_{15} , or naphthyl optionally
 substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, R_{13} , and
 R_{15} , or optionally two R_3 groups bound to the same carbon atom together form $=O$ or
 $=S$;

Each R_4 is independently H, alkyl, or substituted alkyl;

20 R_5 is H, alkyl, an amino protecting group, or an alkyl group having 1-3
 substituents selected from F, Cl, Br, I, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(alkyl)$, or $-N(alkyl)_2$;

R_7 is 5-membered heteroaromatic mono-cyclic moieties containing within the
 ring 1-3 heteroatoms independently selected from the group consisting of $=N-$,

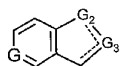
25 $-N(R_{20})-$, $-O-$, and $-S-$, and having 0-1 substituent selected from R_{17} and further having
 0-3 substituents independently selected from F, Cl, Br, or I, or R_7 is 9-membered
 fused-ring moieties having a 6-membered ring fused to a 5-membered ring including
 the formula



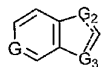
wherein G_1 is O, S or NR_{20} ,

WO 03/018586

PCT/US02/21327



wherein G is C(R₁₄) or N, and each G₂ and G₃ are independently selected from C(R₁₄)₂, C(R₁₄), O, S, N, and N(R₂₀), provided that both G₂ and G₃ are not simultaneously O or S, or



5 wherein G is C(R₁₄) or N, and each G₂ and G₃ are independently selected from C(R₁₄)₂, C(R₁₄), O, S, N, and N(R₂₀), each 9-membered bicyclic ring having 0-1 substituent selected from R₁₇ and 0-3 substituents independently selected from F, Cl, Br, or I, wherein the R₇ moiety attaches to other substituents as defined in formula I at
10 any position on either ring as valency allows;

Each R₈ is independently H, alkyl, halogenated alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, halogenated cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocycloalkyl, halogenated heterocycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, R₇, R₉, phenyl optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, R₁₃, and
15 R₁₅, or naphthyl optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, R₁₃, and R₁₅;

R₉ is 6-membered heteroaromatic mono-cyclic moieties containing within the ring 1-3 heteroatoms selected from =N- and having 0-1 substituent selected from R₁₇ and 0-3 substituent(s) independently selected from F, Cl, Br, or I, or R₉ is 10-
20 membered heteroaromatic bi-cyclic moieties containing within one or both rings 1-3 heteroatoms selected from =N-, including, but not limited to, quinolinyl or isoquinolinyl, each 10-membered fused-ring moiety having 0-1 substituent selected from R₁₇ and 0-3 substituent(s) independently selected from F, Cl, Br, or I, wherein the R₉ moiety attaches to other substituents as defined in formula I at any position on
25 either ring as valency allows;

Each R₁₀ is independently H, alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, R₇, R₉, alkyl substituted with 1 substituent selected from R₁₃, cycloalkyl substituted with 1 substituent selected from R₁₃, heterocycloalkyl substituted with 1 substituent selected from R₁₃, halogenated alkyl, halogenated cycloalkyl, halogenated heterocycloalkyl, or

WO 03/018586

PCT/US02/21327

phenyl optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, R₁₃, and R₁₅;

Each R₁₁ is independently H, alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, halogenated alkyl, halogenated cycloalkyl, or halogenated heterocycloalkyl;

5 R₁₂ is alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, halogenated alkyl, halogenated cycloalkyl, halogenated heterocycloalkyl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, -OR₁₁, -SR₁₁, -S(O)R₁₁, -S(O)₂R₁₁, -OS(O)₂R₁₁, -NR₁₁R₁₁, -C(O)R₁₁, -C(S)R₁₁, -C(O)OR₁₁, -NO₂, -CN, -C(O)N(R₁₁)₂, -NR₁₁C(O)R₁₁, -NR₁₁C(O)N(R₁₁)₂, -S(O)₂N(R₁₁)₂, or -NR₁₁S(O)₂R₁₁;

10 R₁₃ is -OR₁₁, -SR₁₁, -SOR₁₁, -SO₂R₁₁, -OSO₂R₁₁, -N(R₁₁)₂, -C(O)R₁₁, -C(O)OR₁₁, -C(S)R₁₁, -C(O)N(R₁₁)₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -NR₁₁C(O)R₁₁, -NR₁₁C(O)N(R₁₁)₂, -S(O)₂N(R₁₁)₂, or -NR₁₁S(O)₂R₁₁;

R₁₄ is H or R₁₉;

R₁₅ is lactam heterocycloalkyl, R₇, R₉, or R₁₉;

15 Each R₁₆ is independently H, alkyl, cycloalkyl, halogenated alkyl, or halogenated cycloalkyl;

R₁₇ is alkyl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl, each optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, -OR₁₆, -SR₁₆, -S(O)₂R₁₆, -S(O)R₁₆, -OS(O)₂R₁₆, -N(R₁₆)₂, -C(O)R₁₆, -C(S)R₁₆, -C(O)OR₁₆, -NO₂, -C(O)N(R₁₆)₂, -CN, -NR₁₆C(O)R₁₆, -NR₁₆C(O)N(R₁₆)₂, -S(O)₂N(R₁₆)₂, and -NR₁₆S(O)₂R₁₆, and the cycloalkyl and heterocycloalkyl also being further optionally substituted with =O or =S;

R₁₉ is alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, phenyl, or naphthyl, each optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, -OR₁₆, -SR₁₆, -S(O)₂R₁₆, -S(O)R₁₆, -OS(O)₂R₁₆, -N(R₁₆)₂, -C(O)R₁₆, -C(S)R₁₆, -C(O)OR₁₆, -NO₂, -C(O)N(R₁₆)₂, -CN, -NR₁₆C(O)R₁₆, -NR₁₆C(O)N(R₁₆)₂, -S(O)₂N(R₁₆)₂, or -NR₁₆S(O)₂R₁₆, and the cycloalkyl and heterocycloalkyl also being further optionally substituted with =O or =S;

20 R₂₀ is H, alkyl, halogenated alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, halogenated cycloalkyl, substituted cycloalkyl, phenyl, -SO₂R₈, or phenyl having 1 substituent selected from R₁₂ and further having 0-3 substituents independently selected from F, Cl, Br, or I;

WO 03/018586

PCT/US02/21327

or pharmaceutical composition, pharmaceutically acceptable salt, racemic mixture, or pure enantiomer thereof.

Another embodiment of the present invention provides a use of a compound of Formula I or formula A-L-B for the preparation of a medicament for treating a disease or condition, wherein the diseases, disorders, and/or condition is any one or more or combination of the following: cognitive and attention deficit symptoms of Alzheimer's, neurodegeneration associated with diseases such as Alzheimer's disease, pre-senile dementia (mild cognitive impairment), senile dementia, schizophrenia, psychosis, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, depression, anxiety, general anxiety disorder, post traumatic stress disorder, mood and affective disorders, amyotrophic lateral sclerosis, borderline personality disorder, traumatic brain injury, behavioral and cognitive problems in general and associated with brain tumors, AIDS dementia complex, dementia associated with Down's syndrome, dementia associated with Lewy Bodies, Huntington's disease, Parkinson's disease, tardive dyskinesia, Pick's disease, dysregulation of food intake including bulimia and anorexia nervosa, withdrawal symptoms associated with smoking cessation and dependant drug cessation, Gilles de la Tourette's Syndrome, age-related macular degeneration, glaucoma, neurodegeneration associated with glaucoma, or symptoms associated with pain.

Another embodiment of the present invention provides a method of treating or preventing diseases, disorders, and/or conditions using a compound of Formula I or formula A-L-B wherein the diseases, disorders, and/or condition is any one or more or combination of the following: cognitive and attention deficit symptoms of Alzheimer's, neurodegeneration associated with diseases such as Alzheimer's disease, pre-senile dementia (mild cognitive impairment), senile dementia, schizophrenia, psychosis, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, depression, anxiety, general anxiety disorder, post traumatic stress disorder, mood and affective disorders, amyotrophic lateral sclerosis, borderline personality disorder, traumatic brain injury, behavioral and cognitive problems in general and associated with brain tumors, AIDS dementia complex, dementia associated with Down's syndrome, dementia associated with Lewy Bodies, Huntington's disease, Parkinson's disease, tardive dyskinesia, Pick's disease, dysregulation of food intake including bulimia and anorexia nervosa, withdrawal symptoms associated with smoking

WO 03/018586

PCT/US02/21327

cessation and dependant drug cessation, Gilles de la Tourette's Syndrome, age-related macular degeneration, glaucoma, neurodegeneration associated with glaucoma, or symptoms associated with pain.

In another aspect, the invention includes treating a mammal suffering from schizophrenia or psychosis by administering compounds of formula A-L-B or Formula I in conjunction with antipsychotic drugs (also called anti-psychotic agents). The compounds of the present invention and the antipsychotic drugs can be administered simultaneously or at separate intervals. When administered simultaneously the compounds of the present invention and the antipsychotic drugs can be incorporated into a single pharmaceutical composition. Alternatively, two separate compositions, i.e., one containing compounds of the present invention and the other containing antipsychotic drugs, can be administered simultaneously.

The present invention also includes the compounds of the present invention, pharmaceutical compositions containing the active compounds as the free base or as a pharmaceutically acceptable salt and a pharmaceutically acceptable carrier, and methods to treat the identified diseases.

A further embodiment of the present invention provides a method comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of the present invention or a pharmaceutical composition contains said compound to the mammal.

Embodiments of the invention may include one or more or combination of the following.

The compound of Formula I, wherein X is O.

The compound of Formula I, where X is S.

The compound of Formula I, where R₁ is H, alkyl, or cycloalkyl, and where R₂ is H, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, halogenated alkyl, or aryl.

The compound of Formula I, where Q is aryl.

The compound of Formula I, where Q is formula II.

The compound of Formula I, where formula II includes indanyl, indenyl, dihydronaphthyl, or tetrahydronaphthyl.

The compound of Formula I, where aryl is any one or more or combination of the following: phenyl, substituted phenyl, naphthyl, or substituted naphthyl.

The compound of Formula I, where each R₄ is independently H, lower alkyl, or substituted lower alkyl.

WO 03/018586

PCT/US02/21327

The compound of Formula I, where R₆ is an amino protecting group.

The compound of Formula I, where R₆ is H, or lower alkyl optionally substituted with up to 3 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, -OH, -CN, -NH₂, -NH(alkyl), or -N(alkyl)₂.

5 The compound of Formula I, where R₁ is H or lower alkyl, and where R₂ is H or lower alkyl.

The compound of Formula I, where at least one R₄ is H and one R₄ is H or lower alkyl optionally substituted with 1 substituent selected from -CN, -NO₂, -OR₁₀, -SR₁₀, -S(O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -OS(O)₂R₁₀, -NR₁₀R₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(S)R₁₀,
 10 -C(O)NR₁₀R₁₀, -NR₁₀C(O)R₁₀, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₀, -S(O)₂NR₁₀R₁₀, -NR₁₀S(O)₂R₁₀, or phenyl optionally substituted with up to 4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, R₁₃, and R₁₅, provided that when said lower alkyl is optionally substituted, said lower alkyl can be further optionally substituted with up to 3 substituents independently selected from F, Cl, Br, and I, and further provided that R₁₀ is H, lower
 15 alkyl, or halogenated lower alkyl. This allows the lower alkyl of R₄ to be substituted with one substituent selected from -CN, -NO₂, -OR₁₀, -SR₁₀, -S(O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -OS(O)₂R₁₀, -NR₁₀R₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(S)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₀, -NR₁₀C(O)R₁₀, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₀, -S(O)₂NR₁₀R₁₀, -NR₁₀S(O)₂R₁₀, or phenyl optionally substituted with up to 4 substituents independently selected from F, Cl, Br,
 20 I, R₁₃, and R₁₅, and further optionally substituted with up to 3 substituents independently selected from F, Cl, Br, and I on any carbon with sufficient valency for said substitution. This further provides that R₁₀ is H, lower alkyl or halogenated lower alkyl for the following optional substituents on R₄: -OR₁₀, -SR₁₀, -S(O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -OS(O)₂R₁₀, -NR₁₀R₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(S)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₀,
 25 -NR₁₀C(O)R₁₀, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₀, -S(O)₂NR₁₀R₁₀, -NR₁₀S(O)₂R₁₀.

The compound of Formula I, where R₁, R₂, and each R₄ are H.

The compound of Formula I or formula A-L-B, where the compound is any one or more or combination of the following as the free base, or a pharmaceutically acceptable salt thereof: 3-amino-N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-
 30 hydroxybenzamide; or N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-fluorophenoxy)benzamide.

WO 03/018586

PCT/US02/21327

The compound of Formula I or formula A-L-B, where the compound is any one or more or combination of the following as the free base, or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

- 5 N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-hydroxyphenoxy)benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetamidophenoxy)benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-phenoxybenzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-benzylbenzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(phenylsulfanyl)benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-3-phenoxybenzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-benzoylbenzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-fluorophenoxy)benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-fluorophenoxy)benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-chlorophenoxy)benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-chlorophenoxy)benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-chlorophenoxy)benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methoxyphenoxy)benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-methoxyphenoxy)benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methoxyphenoxy)benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-chlorophenylsulfanyl)benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-chlorophenylsulfanyl)benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-chlorophenylsulfanyl)benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methoxyphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-methoxyphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methoxyphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-phenoxybenzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-aminophenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-aminophenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-aminophenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methanesulfonylamino-phenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-methanesulfonylamino-phenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methanesulfonylamino-phenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetoxyphe-
 10
 15
 20
 25
 30

WO 03/018586

PCT/US02/21327

- azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-acetoxyphenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetoxyphenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetylphenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-acetylphenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetylphenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-carbamoylphenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-carbamoylphenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-carbamoylphenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-cyanophenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-cyanophenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-cyanophenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-sulfamoylphenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-sulfamoylphenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-sulfamoylphenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(thiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methylthiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chlorothiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxythiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethylthiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylthiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetaminothiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyanothiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-thiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methylthiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-chlorothiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methoxythiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-trifluoromethylthiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetylthiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetaminothiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-cyanothiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-morpholin-4-yl-thiophen-2-

WO 03/018586

PCT/US02/21327

yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(furan-2-yloxy)-
 benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methylfuran-2-
 yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chlorofuran-
 2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-
 5 methoxyfuran-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-
 (5-trifluoromethylfuran-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
 azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylfuran-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
 azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetaminofuran-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R,
 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyanofuran-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R,
 10 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-furan-2-yloxy)-benzamide; N-
 [(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methylfuran-2-yloxy)-benzamide;
 N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-chlorofuran-2-yloxy)-benzamide;
 N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methoxyfuran-2-yloxy)-
 benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-trifluoromethylfuran-
 15 2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetylfuran-
 2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-
 acetaminofuran-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-
 4-(4-cyanofuran-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-
 4-(4-morpholin-4-yl-furan-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
 20 azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(oxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
 azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methyloxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-
 7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chlorooxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R,
 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxyoxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S,
 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethyloxazol-2-yloxy)-
 25 benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetyloxazol-2-
 yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-
 acetaminooxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-
 yl]-4-(5-cyanooxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-
 2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-oxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
 30 azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(oxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
 azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methyloxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-
 7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-chlorooxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R,
 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methoxyoxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S,

WO 03/018586

PCT/US02/21327

- 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-trifluoromethyloxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetyloxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetaminooxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-cyanooxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-morpholin-4-yl-oxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(oxazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methyloxazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-chlorooxazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methoxyoxazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-trifluoromethyloxazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetyloxazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetaminooxazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-cyanooxazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-morpholin-4-yl-oxazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(thiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methylthiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chlorothiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxythiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethylthiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylthiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetaminothiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyanothiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-thiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(thiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methylthiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-chlorothiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methoxythiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-trifluoromethylthiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetylthiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-

WO 03/018586

PCT/US02/21327

acetaminothiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-cyanothiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-morpholin-4-yl-thiazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(thiazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methylthiazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-chlorothiazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methoxythiazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-trifluoromethylthiazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetylthiazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetaminothiazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-cyanothiazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-morpholin-4-yl-thiazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-([1,3,4]oxadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methyl[1,3,4]oxadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chloro[1,3,4]oxadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxy[1,3,4]oxadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethyl[1,3,4]oxadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetyl[1,3,4]oxadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetamino[1,3,4]oxadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyano[1,3,4]oxadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-([1,3,4]thiadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methyl[1,3,4]thiadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chloro[1,3,4]thiadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxy[1,3,4]thiadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethyl[1,3,4]thiadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetyl[1,3,4]thiadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetamino[1,3,4]thiadiazol-2-yloxy)-

WO 03/018586

PCT/US02/21327

- benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyano[1,3,4]thiadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-[1,3,4]thiadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-aminophenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-aminophenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-aminophenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methanesulfonylamino-phenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-methanesulfonylamino-phenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methanesulfonylamino-phenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetoxypheylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-acetoxypheylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetoxypheylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetylphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-acetylphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetylphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-carbamoylphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-carbamoylphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-carbamoylphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-cyanophenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-cyanophenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-cyanophenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-sulfamoylphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-sulfamoylphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-sulfamoylphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-hydroxyphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-hydroxyphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-hydroxyphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetamidophenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-acetamidophenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-

WO 03/018586

PCT/US02/21327

- azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetamidophenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(thiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methylthiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chlorothiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxythiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethylthiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylthiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetaminothiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyanothiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-ylthiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methylthiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-chlorothiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methoxythiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-trifluoromethylthiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetylthiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetaminothiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-cyanothiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-morpholin-4-ylthiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(furan-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methylfuran-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chlorofuran-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxyfuran-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethylfuran-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylfuran-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetaminofuran-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyanofuran-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-furan-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methylfuran-2-

WO 03/018586

PCT/US02/21327

- ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-chlorofuran-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methoxyfuran-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-trifluoromethylfuran-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetylfuran-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetaminofuran-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-cyanofuran-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-morpholin-4-yl-furan-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(oxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methyloxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chlorooxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxyoxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethyloxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetyloxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetaminooxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyanooxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-oxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(oxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methyloxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-chlorooxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methoxyoxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-trifluoromethyloxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetyloxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetaminooxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-cyanooxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-morpholin-4-yl-oxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(oxazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methyloxazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-chlorooxazol-5-

WO 03/018586

PCT/US02/21327

ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methoxyoxazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-trifluoromethyloxazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetyloxazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetaminooxazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-cyanooxazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-morpholin-4-yl-oxazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(thiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methylthiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chlorothiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxythiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethylthiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylthiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetaminothiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyanothiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-thiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(thiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methylthiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-chlorothiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methoxythiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-trifluoromethylthiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetylthiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetaminothiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-cyanothiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-morpholin-4-yl-thiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(thiazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methylthiazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-chlorothiazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methoxythiazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S,

WO 03/018586

PCT/US02/21327

- 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-trifluoromethylthiazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetylthiazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetaminothiazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-cyanothiazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-morpholin-4-yl-thiazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-[(1,3,4)oxadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methyl[1,3,4]oxadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chloro[1,3,4]oxadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxy[1,3,4]oxadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethyl[1,3,4]oxadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetyl[1,3,4]oxadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetamino[1,3,4]oxadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyano[1,3,4]oxadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-[(1,3,4)thiadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methyl[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chloro[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxy[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethyl[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetyl[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetamino[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyano[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(pyrrol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methylpyrrol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chloropyrrol-

WO 03/018586

PCT/US02/21327

2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxypyrrrol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethylpyrrrol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylpyrrrol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetaminopyrrrol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyanopyrrrol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-pyrrrol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3H-imidazol-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methyl-3H-imidazol-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-chloro-3H-imidazol-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methoxy-3H-imidazol-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-trifluoromethyl-3H-imidazol-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetyl-3H-imidazol-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetamino-3H-imidazol-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-cyano-3H-imidazol-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-morpholin-4-yl-3H-imidazol-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(isoxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methylisoxazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chloroisoxazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxyisoxazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethylisoxazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylisoxazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetaminoisoxazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyanoisoxazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-isoxazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(isothiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methylisothiazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chloroisothiazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxyisothiazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethylisothiazol-3-

WO 03/018586

PCT/US02/21327

5 yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylthiazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetaminothiazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyanothiazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-isothiazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(pyrrol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methylpyrrol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chloropyrrol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxypyrrrol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethylpyrrol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylpyrrol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetaminopyrrol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyanopyrrol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-pyrrol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3H-imidazol-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methyl-3H-imidazol-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-chloro-3H-imidazol-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methoxy-3H-imidazol-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-trifluoromethyl-3H-imidazol-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetyl-3H-imidazol-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetamino-3H-imidazol-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-cyano-3H-imidazol-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-morpholin-4-yl-3H-imidazol-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(isoxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methylisoxazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chloroisoxazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxyisoxazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethylisoxazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-

WO 03/018586

PCT/US02/21327

azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylisoxazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetaminoisoxazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyanoisoxazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-isoxazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(isothiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methylisothiazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chloroisothiazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxyisothiazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethylisothiazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylisothiazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetaminoisothiazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyanoisothiazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-isothiazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-methylpyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-chloropyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-methoxypyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-trifluoromethylpyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-acetylpyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-acetaminopyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-cyanopyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methylpyridin-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-chloropyridin-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methoxypyridin-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-trifluoromethylpyridin-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetylpyridin-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetaminopyridin-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-cyanopyridin-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-

WO 03/018586

PCT/US02/21327

2-yl]-4-(2-morpholin-4-yl-pyridin-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methylpyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chloropyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxypyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethylpyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylpyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetaminopyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyanopyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-pyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methylpyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-chloropyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methoxypyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-trifluoromethylpyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetylpyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetaminopyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-cyanopyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-morpholin-4-yl-pyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-methylpyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-chloropyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-methoxypyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-trifluoromethylpyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-acetylpyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-acetaminopyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-cyanopyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-morpholin-4-yl-pyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methylpyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chloropyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxypyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethylpyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylpyridin-3-

WO 03/018586

PCT/US02/21327

- yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-
 acetaminopyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-
 yl]-4-(5-cyanopyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-
 2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-pyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
 5 azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-chloropyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-
 7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-chloropyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R,
 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-chloropyridin-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S,
 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-chloropyridin-2-yloxy)-benzamide; N-
 [(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-methylpyridin-3-ylsulfanyl)-
 10 benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-chloropyridin-3-
 ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-
 methoxyppyridin-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-
 yl]-4-(6-trifluoromethylpyridin-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
 azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-acetylpyridin-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R,
 15 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-acetaminopyridin-3-ylsulfanyl)-benzamide;
 N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-cyanopyridin-3-ylsulfanyl)-
 benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-morpholin-4-yl-
 pyridin-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-
 methylpyridin-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-
 20 yl]-4-(2-chloropyridin-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
 azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methoxyppyridin-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S,
 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-trifluoromethylpyridin-4-ylsulfanyl)-
 benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetylpyridin-4-
 ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-
 25 acetaminopyridin-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-
 2-yl]-4-(2-cyanopyridin-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
 azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-morpholin-4-yl-pyridin-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-
 [(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methylpyridin-2-ylsulfanyl)-
 benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chloropyridin-2-
 30 ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-
 methoxyppyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-
 yl]-4-(5-trifluoromethylpyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
 azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylpyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R,

WO 03/018586

PCT/US02/21327

4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetaminopyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide;
N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyanopyridin-2-ylsulfanyl)-
benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-
pyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-
methylpyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-
5 yl]-4-(4-chloropyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methoxypyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S,
2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-trifluoromethylpyridin-2-ylsulfanyl)-
benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetylpyridin-2-
10 ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-
acetaminopyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-
2-yl]-4-(4-cyanopyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-morpholin-4-yl-pyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-
[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-methylpyridin-2-ylsulfanyl)-
15 benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-chloropyridin-2-
ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-
methoxypyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-
yl]-4-(6-trifluoromethylpyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-acetylpyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R,
20 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-acetaminopyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide;
N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-cyanopyridin-2-ylsulfanyl)-
benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-morpholin-4-yl-
pyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-
methylpyridin-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-
25 yl]-4-(5-chloropyridin-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxypyridin-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S,
2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethylpyridin-3-ylsulfanyl)-
benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylpyridin-3-
ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-
30 acetaminopyridin-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-
2-yl]-4-(5-cyanopyridin-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-pyridin-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-
[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-chloropyridin-3-ylsulfanyl)-

WO 03/018586

PCT/US02/21327

benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-chloropyridin-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-chloropyridin-4-ylsulfanyl)-benzamide; or N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-chloropyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide.

5

The compound of Formula I or formula A-L-B, where the compound is any one or more or combination of the following as the free base, or a pharmaceutically acceptable salt thereof: N-[(1S,2R,4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-2-naphthamide; N-[(1S,2R,4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-methoxy-2-naphthamide; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10

The compound of Formula I or formula A-L-B, where the compound is any one or more or combination of the following as the free base, or a pharmaceutically acceptable salt thereof: N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-methyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-hydroxy-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-methoxy-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-mercapto-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-methylthio-2-naphthamide; 7-amino-N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-methylamino-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-fluoro-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-cyano-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-chloro-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-bromo-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-iodo-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-nitro-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-ethynyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-trifluoromethyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-prop-1-ynyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-ethenyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-(3-hydroxyprop-1-ynyl)-2-naphthamide; 7-(acetylamino)-N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-(formylamino)-2-naphthamide; N-[(1S, 2R,

30

WO 03/018586

PCT/US02/21327

- 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-methyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hydroxy-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-methoxy-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-mercapto-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-methylthio-2-naphthamide; 5-Amino-N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-methylamino-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-fluoro-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-cyano-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-chloro-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-bromo-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-iodo-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-nitro-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-ethynyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-trifluoromethyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-prop-1-ynyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-ethenyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-(3-hydroxyprop-1-ynyl)-2-naphthamide; 5-(acetylamino)-N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-(formylamino)-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-methyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-hydroxy-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-methoxy-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-mercapto-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-methylthio-2-naphthamide; 8-Amino-N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-methylamino-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-fluoro-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-cyano-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-chloro-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-bromo-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-iodo-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-nitro-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-

WO 03/018586

PCT/US02/21327

- azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-ethynyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-trifluoromethyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-prop-1-ynyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-ethenyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-(3-hydroxyprop-1-ynyl)-2-naphthamide; 8-(acetylamino)-N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-(formylamino)-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-carbamoyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-carbamoyl-2-naphthamide; or N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-carbamoyl-2-naphthamide.

The compound of Formula I or formula A-L-B, where the compound is as the free base, or a pharmaceutically acceptable salt thereof: N-[(1S,2R,4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]indane-5-carboxamide.

- Another group of compounds of Formula I includes compounds where each R_Z is independently H or R_3 ; and where each R_3 is independently alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, halogenated alkyl, halogenated alkenyl, halogenated alkynyl, halogenated cycloalkyl, halogenated heterocycloalkyl, substituted alkyl, substituted alkenyl, substituted alkynyl, substituted cycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, lactam heterocycloalkyl, R_7 , R_9 , $-OR_8$, $-SR_8$, $-S(O)_2R_8$, $-S(O)R_8$, $-OS(O)_2R_8$, F, Cl, Br, I, $-NR_8R_8$, $-C(O)R_8$, $-C(S)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-CN$, $-C(O)NR_8R_8$, $-NR_8C(O)R_8$, $-S(O)_2NR_8R_8$, $-NR_8S(O)_2R_8$, $-NO_2$, $-N(R_8)C(O)NR_8R_8$, phenyl optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I and R_{15} , or naphthyl optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, and R_{15} . Another group of compounds of Formula I includes compounds where two R_Z groups are two R_3 , where each R_3 is bound to the same carbon atom together to form $=O$ or $=S$.

- Another group of compounds of Formula I includes compounds where Q is formula II having at least two substituents independently selected from the substituents as allowed herein and having at least one of those substituents being any one of the following: substituted alkyl, substituted alkenyl, substituted alkynyl, $-OR_8$, $-SR_8$, $-S(O)_2R_8$, $-S(O)R_8$, $-OS(O)_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(O)R_8$, $-C(S)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)N(R_8)_2$, $-NR_8C(O)R_8$, $-S(O)_2N(R_8)_2$, $-NR_8S(O)_2R_8$, or $-N(R_8)C(O)N(R_8)_2$.

WO 03/018586

PCT/US02/21327

Another group of compounds of Formula I includes compounds wherein each R_3 is independently any one of the following: alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, halogenated alkyl, halogenated alkenyl, halogenated alkynyl, halogenated cycloalkyl, halogenated heterocycloalkyl, substituted alkyl, substituted alkenyl, substituted alkynyl, substituted cycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, lactam heterocycloalkyl, R_7 , R_9 , $-OR_8$, $-SR_8$, $-S(O)_2R_8$, $-S(O)R_8$, $-OS(O)_2R_8$, F, Cl, Br, I, $-N(R_8)_2$, $-C(O)R_8$, $-C(S)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-CN$, $-C(O)N(R_8)_2$, $-NR_8C(O)R_8$, $-S(O)_2N(R_8)_2$, $-NR_8S(O)_2R_8$, $-NO_2$, $-N(R_8)C(O)N(R_8)_2$, phenyl optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, R_{13} , and R_{15} , or naphthyl optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, R_{13} , and R_{15} . Another group of compounds of Formula I includes compounds wherein two R_3 bound to the same carbon atom together to form $=O$ or $=S$;

Another group of compounds of Formula I includes compounds wherein Q is substituted phenyl or substituted naphthyl having at least two substituents independently selected from R_3 and having at least one of those substituents being any one of the following: substituted alkyl, substituted alkenyl, substituted alkynyl, $-OR_8$, $-SR_8$, $-S(O)_2R_8$, $-S(O)R_8$, $-OS(O)_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(O)R_8$, $-C(S)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)N(R_8)_2$, $-NR_8C(O)R_8$, $-S(O)_2N(R_8)_2$, $-NR_8S(O)_2R_8$, or $-N(R_8)C(O)N(R_8)_2$.

Another aspect of the invention includes a compound of formula A-L-B or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A is a 7-azabicyclo[2.2.1]heptane ring having 1S, 2R, and 4R stereochemistry; L is a linking moiety including an amide, a thioamide, an acrylamide, an acrylthioamide, a propiolamide, or a propiolthioamide, where the linking moiety is bonded to the C-2 carbon of the heptane ring in an *exo* orientation; and B is phenyl, naphthyl, or phenyl fused to a 5- or 6-membered saturated or partially unsaturated ring, all optionally substituted with up to 4 substituents where valency allows with any one or more of the following substituents as herein defined: alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, halogenated alkyl, halogenated alkenyl, halogenated alkynyl, halogenated cycloalkyl, halogenated heterocycloalkyl, substituted alkyl, substituted alkenyl, substituted alkynyl, substituted cycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, lactam heterocycloalkyl, R_7 , R_9 , $-NO_2$, $-CN$, F, Cl, Br, I, $-OR_8$, $-SR_8$, $-S(O)_2R_8$, $-S(O)R_8$, $-OS(O)_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(O)R_8$, $-C(S)R_8$,

WO 03/018586

PCT/US02/21327

-C(O)OR₈, -C(O)N(R₈)₂, -NR₈C(O)R₈, -S(O)₂N(R₈)₂, -NR₈S(O)₂R₈, -
 N(R₈)C(O)N(R₈)₂, phenyl optionally substituted with 1-4 substituents independently
 selected from F, Cl, Br, I, R₁₃, and R₁₅, or naphthyl optionally substituted with 1-4
 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, R₁₃, and R₁₅, or optionally a
 5 carbon atom is substituted with =O or =S where valency allows. The B is bonded to L
 wherever valency allows on B.

The present invention also includes a pharmaceutical composition comprising
 a compound of Formula I or formula A-L-B or a pharmaceutically acceptable salt
 thereof and a pharmaceutically acceptable excipient. The pharmaceutical composition
 10 is administered rectally, topically, orally, sublingually, or parenterally for a
 therapeutically effective interval. The pharmaceutical composition is administered to
 deliver a compound of the present invention in an amount of from about 0.001 to
 about 100 mg/kg of body weight of said mammal per day. The pharmaceutical
 composition is also administered to deliver a compound of the present invention in an
 15 amount of from about 0.1 to about 50 mg/kg of body weight of said mammal per day.

A pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I or
 formula A-L-B or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an anti-psychotic
 agent. The pharmaceutical composition is administered to independently administer
 said compound and said agent rectally, topically, orally, sublingually, or parenterally
 20 for a therapeutically effective interval. The pharmaceutical composition is
 administered to deliver a compound of the present invention in an amount of from
 about 0.001 to about 100 mg/kg of body weight of said mammal per day. The
 pharmaceutical composition is also administered to deliver a compound of the present
 invention in an amount of from about 0.1 to about 50 mg/kg of body weight of said
 25 mammal per day.

The present invention also includes a use of a compound according to Formula
 I or formula A-L-B or pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a
 medicament for treating a disease or condition, wherein the mammal would receive
 30 symptomatic relief from the administration of a therapeutically effective amount of $\alpha 7$
 nicotinic acetylcholine receptor agonist.

WO 03/018586

PCT/US02/21327

The present invention also includes a use of a compound according to Formula I or formula A-L-B or pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament for treating a disease or condition, wherein the mammal would receive symptomatic relief from the administration of a therapeutically effective amount of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist, wherein the disease, or condition is any one or more or combination of the following: cognitive and attention deficit symptoms of Alzheimer's, neurodegeneration associated with diseases such as Alzheimer's disease, pre-senile dementia (mild cognitive impairment), senile dementia, schizophrenia, psychosis, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, depression, anxiety, general anxiety disorder, post traumatic stress disorder, mood and affective disorders, amyotrophic lateral sclerosis, borderline personality disorder, traumatic brain injury, behavioral and cognitive problems in general and associated with brain tumors, AIDS dementia complex, dementia associated with Down's syndrome, dementia associated with Lewy Bodies, Huntington's disease, Parkinson's disease, tardive dyskinesia, Pick's disease, dysregulation of food intake including bulimia and anorexia nervosa, withdrawal symptoms associated with smoking cessation and dependant drug cessation, Gilles de la Tourette's Syndrome, age-related macular degeneration, glaucoma, neurodegeneration associated with glaucoma, or symptoms associated with pain.

The present invention also includes a method for treating a disease or condition in a mammal in need thereof, wherein the mammal would receive symptomatic relief from the administration of an $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist comprising administering to the mammal a therapeutically effective amount of a compound according to Formula I or formula A-L-B or pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention also includes a method for treating a disease or condition in a mammal in need thereof comprising administering to the mammal a therapeutically effective amount of a compound according to Formula I or formula A-L-B or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the disease or condition is any one or more or combination of the following: cognitive and attention deficit symptoms of Alzheimer's, neurodegeneration associated with diseases such as

WO 03/018586

PCT/US02/21327

Alzheimer's disease, pre-senile dementia (mild cognitive impairment), senile dementia, schizophrenia, psychosis, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, depression, anxiety, general anxiety disorder, post traumatic stress disorder, mood and affective disorders, amyotrophic lateral sclerosis, borderline personality disorder, traumatic brain injury, behavioral and cognitive problems in general and associated with brain tumors, AIDS dementia complex, dementia associated with Down's syndrome, dementia associated with Lewy Bodies, Huntington's disease, Parkinson's disease, tardive dyskinesia, Pick's disease, dysregulation of food intake including bulimia and anorexia nervosa, withdrawal symptoms associated with smoking cessation and dependant drug cessation, Gilles de la Tourette's Syndrome, age-related macular degeneration, glaucoma, neurodegeneration associated with glaucoma, or symptoms associated with pain.

The compounds of Formula I have optically active centers on the 7-azabicyclo[2.2.1]heptane ring which can exhibit a number of stereochemical configurations. The terms *exo* and *endo* are stereochemical prefixes that describe the relative configuration of a substituent on a bridge (not a bridgehead) of a bicyclic system. If a substituent is oriented toward the larger of the other bridges, it is *endo*. If a substituent is oriented toward the smaller bridge it is *exo*. Depending on the substitution on the carbon atoms, the *endo* and *exo* orientations can give rise to different stereoisomers. For instance, when carbons 1 and 4 are substituted with hydrogen and carbon 2 is bonded to a nitrogen containing species, the *endo* orientation gives rise to the possibility of a pair of enantiomers: either the 1*S*, 2*S*, 4*R* isomer or its enantiomer, the 1*R*, 2*R*, 4*S* isomer. Likewise, the *exo* orientation gives rise to the possibility of another pair of stereoisomers which are diastereomeric and C-2 epimeric with respect to the *endo* isomers: either the 1*R*, 2*S*, 4*S* isomer or its enantiomer, the 1*S*, 2*R*, 4*R* isomer. The compounds of this invention exist in the *exo* orientation. For example, when R₂ = R₄ = H, the absolute stereochemistry is *exo*-(2*R*,) for the compounds in Formula I.

Stereoselective syntheses and/or subjecting the reaction product to appropriate purification steps produces substantially optically pure materials. Suitable stereoselective synthetic procedures for producing optically pure materials are well

WO 03/018586

PCT/US02/21327

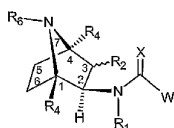
known in the art, as are procedures for purifying racemic mixtures into optically pure fractions.

The compounds of the present invention have the *exo* orientation at the C-2 carbon and *S* configuration at the C-1 carbon and the *R* configuration at the C-2 and the C-4 carbons of the 7-azabicyclo[2.2.1]heptane ring. Unexpectedly, the inventive compounds exhibit much higher activity relative to compounds lacking the 1*S*, 2*R*, 4*R* stereochemistry within the 7-azabicyclo[2.2.1] heptane ring system. For example, the ratio of activities for compounds having the 1*S*, 2*R*, 4*R* configuration compared to other stereochemical configurations of the 7-azabicyclo[2.2.1] heptane ring system may be greater than about 100. Although it is desirable that the stereochemical purity be as high as possible, absolute purity is not required. For example, pharmaceutical compositions can include one or more compounds, each having an *exo* 2*R* configuration, or mixtures of compounds having *exo* 2*R* and other configurations. In mixtures of compounds, those species possessing stereochemical configurations other than *exo* 2*R* act as diluents and tend to lower the activity of the pharmaceutical composition. Typically, pharmaceutical compositions including mixtures of compounds possess a larger percentage of species having the *exo* 2*R* configuration relative to other configurations.

Further aspects and embodiments of the invention may become apparent to those skilled in the art from a review of the following detailed description, taken in conjunction with the examples and the appended claims. While the invention is susceptible of embodiments in various forms, described hereafter are specific embodiments of the invention with the understanding that the present disclosure is intended as illustrative, and is not intended to limit the invention to the specific embodiments described herein.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Surprisingly, we have found that compounds of the Formula I:



WO 03/018586

PCT/US02/21327

Formula I

wherein the stereochemistry of the of the 7-azabicyclo[2.2.1]heptane ring is 1*S*, 4*R* and the nitrogen substituent at the C-2 carbon has the *exo* orientation and is *R*;

X is O or S;

5 W is -Q, -C=C-Q, or -C≡C-Q;

Q is aryl wherein the aryl can have a bond to the core molecule at any position where valency allows provided that there is only one said bond to the core molecule, or a group of formula II



Formula II

10 wherein the phenyl ring of formula II is optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, R₃, or a bond to the core molecule at any position where valency allows, provided that there is only one said bond to the core molecule;

15 Z is -C(R_Z)₂-C(R_Z)₂-C(R_Z)₂-, -C(R_Z)=C(R_Z)-C(R_Z)₂-,
-C(R_Z)₂-C(R_Z)₂-C(R_Z)₂-C(R_Z)₂-, -C(R_Z)=C(R_Z)-C(R_Z)₂-C(R_Z)₂-, or
-C(R_Z)₂-C(R_Z)=C(R_Z)-C(R_Z)₂-;

R_Z is H, R₃, or a bond to the core molecule at any position where valency allows, provided that there is only one said bond to the core molecule;

20 Aryl is phenyl, substituted phenyl, naphthyl, or substituted naphthyl;

R₁ is H, alkyl, cycloalkyl, halogenated alkyl, or aryl;

Alkyl is both straight- and branched-chain moieties having from 1-6 carbon atoms;

25 Halogenated alkyl is an alkyl moiety having from 1-6 carbon atoms and having 1 to (2n+1) substituent(s) independently selected from F, Cl, Br, or I where n is the maximum number of carbon atoms in the moiety;

Cycloalkyl is a cyclic alkyl moiety having from 3-6 carbon atoms;

Substituted phenyl is a phenyl having 1-4 substituents independently selected from R₃;

30 Substituted naphthyl is a naphthalene moiety having 1-4 substituents independently selected from R₃;

R₂ is H, alkyl, halogenated alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, or aryl;

WO 03/018586

PCT/US02/21327

Substituted alkyl is an alkyl moiety having from 1-6 carbon atoms and having 0-3 substituents independently selected from F, Cl, Br, or I and further having 1 substituent selected from -OR₁₀, -SR₁₀, -S(O)₂R₁₀, -S(O)R₁₀, -OS(O)₂R₁₀, -N(R₁₀)₂, -C(O)R₁₀, -C(S)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(O)N(R₁₀)₂, -CN, -NR₁₀C(O)R₁₀,
 5 -NR₁₀C(O)N(R₁₀)₂, -S(O)₂N(R₁₀)₂, -NR₁₀S(O)₂R₁₀, -NO₂, R₇, R₉, or phenyl optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, R₁₃, and R₁₅;

Each R₃ is independently alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, halogenated alkyl, halogenated alkenyl, halogenated alkynyl, halogenated cycloalkyl, halogenated heterocycloalkyl, substituted alkyl, substituted alkenyl, substituted
 10 alkynyl, substituted cycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, lactam heterocycloalkyl, R₇, R₉, -OR₈, -SR₈, -S(O)₂R₈, -S(O)R₈, -OS(O)₂R₈, F, Cl, Br, I, -N(R₈)₂, -C(O)R₈, -C(S)R₈, -C(O)OR₈, -CN, -C(O)N(R₈)₂, -NR₈C(O)R₈, -S(O)₂N(R₈)₂, -NR₈S(O)₂R₈, -NO₂, -N(R₈)C(O)N(R₈)₂, phenyl optionally substituted with 1-4 substituents
 15 independently selected from F, Cl, Br, I, R₁₃, and R₁₅, or naphthyl optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, R₁₃, and R₁₅, or optionally two R₃ groups bound to the same carbon atom together form =O or =S;

Alkenyl is straight- and branched-chain moieties having from 2-6 carbon
 20 atoms and having at least one carbon-carbon double bond;

Halogenated alkenyl is an unsaturated alkenyl moiety having from 2-6 carbon atoms and having 1 to (2n-1) substituent(s) independently selected from F, Cl, Br, or I where n is the maximum number of carbon atoms in the moiety;

Substituted alkenyl is an unsaturated alkenyl moiety having from 2-6 carbon
 25 atoms and having 0-3 substituents independently selected from F, Cl, Br, or I, and further having 1 substituent selected from R₇, R₉, -OR₁₀, -SR₁₀, -S(O)₂R₁₀, -S(O)R₁₀, -OS(O)₂R₁₀, -N(R₁₀)₂, -C(O)R₁₀, -C(S)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(O)N(R₁₀)₂, -CN, -NR₁₀C(O)R₁₀, -NR₁₀C(O)N(R₁₀)₂, -S(O)₂N(R₁₀)₂, -NR₁₀S(O)₂R₁₀, -NO₂, and phenyl optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F,
 30 Cl, Br, I, R₁₃, and R₁₅;

Alkynyl is straight- and branched-chain moieties having from 2-6 carbon atoms and having at least one carbon-carbon triple bond;

WO 03/018586

PCT/US02/21327

Halogenated alkynyl is an unsaturated alkynyl moiety having from 3-6 carbon atoms and having 1 to (2n-3) substituent(s) independently selected from F, Cl, Br, or I where n is the maximum number of carbon atoms in the moiety;

Substituted alkynyl is an unsaturated alkynyl moiety having from 3-6 carbon atoms and having 0-3 substituents independently selected from F, Cl, Br, or I, and further having 1 substituent selected from -R₇, -R₉, -OR₁₀, -SR₁₀, -S(O)₂R₁₀, -S(O)R₁₀ -OS(O)₂R₁₀, -N(R₁₀)₂, -C(O)R₁₀, -C(S)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(O)N(R₁₀)₂, -CN, -NR₁₀C(O)R₁₀, -NR₁₀C(O)N(R₁₀)₂, -S(O)₂N(R₁₀)₂, -NR₁₀S(O)₂R₁₀, -NO₂, and phenyl optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, R₁₃, and R₁₅;

Halogenated cycloalkyl is a cyclic moiety having from 3-6 carbon atoms and having 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, or I;

Substituted cycloalkyl is a cyclic moiety having from 3-6 carbon atoms and having 0-3 substituents independently selected from F, Cl, Br, or I, and further having 1 substituent selected from =O, =S, -R₇, -R₉, -OR₁₀, -SR₁₀, -S(O)₂R₁₀, -S(O)R₁₀ -OS(O)₂R₁₀, -N(R₁₀)₂, -C(O)R₁₀, -C(S)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(O)N(R₁₀)₂, -CN, -NR₁₀C(O)R₁₀, -NR₁₀C(O)N(R₁₀)₂, -S(O)₂N(R₁₀)₂, -NR₁₀S(O)₂R₁₀, -NO₂, and phenyl optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, R₁₃, and R₁₅;

Heterocycloalkyl is a cyclic moiety having 4-7 atoms with 1-2 atoms within the ring being -S-, -N(R₂₀)-, or -O-;

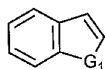
Halogenated heterocycloalkyl is a cyclic moiety having from 4-7 atoms with 1-2 atoms within the ring being -S-, -N(R₂₀)-, or -O-, and having 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, or I;

Substituted heterocycloalkyl is a cyclic moiety having from 4-7 atoms with 1-2 atoms within the ring being -S-, -N(R₂₀)-, or -O- and having 0-3 substituents independently selected from F, Cl, Br, or I, and further having 1 substituent selected from =O, =S, -R₇, -R₉, -OR₁₀, -SR₁₀, -S(O)₂R₁₀, -S(O)R₁₀ -OS(O)₂R₁₀, -N(R₁₀)₂, -C(O)R₁₀, -C(S)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(O)N(R₁₀)₂, -CN, -NR₁₀C(O)R₁₀, -NR₁₀C(O)N(R₁₀)₂, -S(O)₂N(R₁₀)₂, -NR₁₀S(O)₂R₁₀, -NO₂, and phenyl optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, R₁₃, and R₁₅;

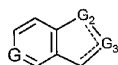
WO 03/018586

PCT/US02/21327

- Lactam heterocycloalkyl is a cyclic moiety having from 4-7 atoms with one atom being only nitrogen with the bond to the lactam heterocycloalkyl thru said atom being only nitrogen and having a =O on a carbon adjacent to said nitrogen, and having up to 1 additional ring atom being oxygen, sulfur, or nitrogen and further having 0-2 substituents selected from F, Cl, Br, I, or R₁₈ where valency allows;
- Each R₄ is independently H, alkyl, or substituted alkyl;
- R₆ is H, alkyl, an amino protecting group, or an alkyl group having 1-3 substituents selected from F, Cl, Br, I, -OH, -CN, -NH₂, -NH(alkyl), or -N(alkyl)₂;
- R₇ is 5-membered heteroaromatic mono-cyclic moieties containing within the ring 1-3 heteroatoms independently selected from the group consisting of =N-, -N(R₂₀)-, -O-, and -S-, and having 0-1 substituent selected from R₁₇ and further having 0-3 substituents independently selected from F, Cl, Br, or I, or R₇ is 9-membered fused-ring moieties having a 6-membered ring fused to a 5-membered ring including the formula



- wherein G₁ is O, S or NR₂₀,



- wherein G is C(R₁₄) or N, and each G₂ and G₃ are independently selected from C(R₁₄)₂, C(R₁₄), O, S, N, and N(R₂₀), provided that both G₂ and G₃ are not simultaneously O or S, or



- wherein G is C(R₁₄) or N, and each G₂ and G₃ are independently selected from C(R₁₄)₂, C(R₁₄), O, S, N, and N(R₂₀), each 9-membered bicyclic ring having 0-1 substituent selected from R₁₇ and 0-3 substituents independently selected from F, Cl, Br, or I, wherein the R₇ moiety attaches to other substituents as defined in formula I at any position on either ring as valency allows;

WO 03/018586

PCT/US02/21327

Each R_8 is independently H, alkyl, halogenated alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, halogenated cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocycloalkyl, halogenated heterocycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, R_7 , R_9 , phenyl optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, R_{13} , and R_{15} , or naphthyl optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, R_{13} , and R_{15} ;

R_9 is 6-membered heteroaromatic mono-cyclic moieties containing within the ring 1-3 heteroatoms selected from =N- and having 0-1 substituent selected from R_{17} and 0-3 substituent(s) independently selected from F, Cl, Br, or I, or R_9 is 10-membered heteroaromatic bi-cyclic moieties containing within one or both rings 1-3 heteroatoms selected from =N-, including, but not limited to, quinolinyl or isoquinolinyl, each 10-membered fused-ring moiety having 0-1 substituent selected from R_{17} and 0-3 substituent(s) independently selected from F, Cl, Br, or I, wherein the R_9 moiety attaches to other substituents as defined in formula I at any position on either ring as valency allows;

Each R_{10} is independently H, alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, R_7 , R_9 , alkyl substituted with 1 substituent selected from R_{13} , cycloalkyl substituted with 1 substituent selected from R_{13} , heterocycloalkyl substituted with 1 substituent selected from R_{13} , halogenated alkyl, halogenated cycloalkyl, halogenated heterocycloalkyl, or phenyl optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, R_{13} , and R_{15} ;

Each R_{11} is independently H, alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, halogenated alkyl, halogenated cycloalkyl, or halogenated heterocycloalkyl;

R_{12} is alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, halogenated alkyl, halogenated cycloalkyl, halogenated heterocycloalkyl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, -OR₁₁, -SR₁₁, -S(O)R₁₁, -S(O)₂R₁₁, -OS(O)₂R₁₁, -NR₁₁R₁₁, -C(O)R₁₁, -C(S)R₁₁, -C(O)OR₁₁, -NO₂, -CN, -C(O)N(R₁₁)₂, -NR₁₁C(O)R₁₁, -NR₁₁C(O)N(R₁₁)₂, -S(O)₂N(R₁₁)₂, or -NR₁₁S(O)₂R₁₁;

R_{13} is -OR₁₁, -SR₁₁, -SOR₁₁, -SO₂R₁₁, -OSO₂R₁₁, -N(R₁₁)₂, -C(O)R₁₁, -C(O)OR₁₁, -C(S)R₁₁, -C(O)N(R₁₁)₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -NR₁₁C(O)R₁₁, -NR₁₁C(O)N(R₁₁)₂, -S(O)₂N(R₁₁)₂, or -NR₁₁S(O)₂R₁₁;

R_{14} is H or R_{19} ;

R_{15} is lactam heterocycloalkyl, R_7 , R_9 , or R_{19} ;

WO 03/018586

PCT/US02/21327

Each R_{16} is independently H, alkyl, cycloalkyl, halogenated alkyl, or halogenated cycloalkyl;

R_{17} is alkyl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl, each optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, $-OR_{16}$, $-SR_{16}$, $-S(O)_2R_{16}$, $-S(O)R_{16}$, $-OS(O)_2R_{16}$, $-N(R_{16})_2$, $-C(O)R_{16}$, $-C(S)R_{16}$, $-C(O)OR_{16}$, $-NO_2$, $-C(O)N(R_{16})_2$, $-CN$, $-NR_{16}C(O)R_{16}$, $-NR_{16}C(O)N(R_{16})_2$, $-S(O)_2N(R_{16})_2$, and $-NR_{16}S(O)_2R_{16}$, and the cycloalkyl and heterocycloalkyl also being further optionally substituted with $=O$ or $=S$;

R_{18} is alkyl, substituted alkyl, halogenated alkyl, $-OR_{11}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R_{10})_2$;

R_{19} is alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, phenyl, or naphthyl, each optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, $-OR_{16}$, $-SR_{16}$, $-S(O)_2R_{16}$, $-S(O)R_{16}$, $-OS(O)_2R_{16}$, $-N(R_{16})_2$, $-C(O)R_{16}$, $-C(S)R_{16}$, $-C(O)OR_{16}$, $-NO_2$, $-C(O)N(R_{16})_2$, $-CN$, $-NR_{16}C(O)R_{16}$, $-NR_{16}C(O)N(R_{16})_2$, $-S(O)_2N(R_{16})_2$, or $-NR_{16}S(O)_2R_{16}$, and the cycloalkyl and heterocycloalkyl also being further optionally substituted with $=O$ or $=S$;

R_{20} is H, alkyl, halogenated alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, halogenated cycloalkyl, substituted cycloalkyl, phenyl, $-SO_2R_8$, or phenyl having 1 substituent selected from R_{12} and further having 0-3 substituents independently selected from F, Cl, Br, or I;

or pharmaceutical composition, pharmaceutically acceptable salt, racemic mixture, or pure enantiomer thereof useful to treat any one or more or combination of cognitive and attention deficit symptoms of Alzheimer's, neurodegeneration associated with diseases such as Alzheimer's disease, pre-senile dementia (mild cognitive impairment), senile dementia, schizophrenia, psychosis, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, depression, anxiety, general anxiety disorder, post traumatic stress disorder, mood and affective disorders, amyotrophic lateral sclerosis, borderline personality disorder, traumatic brain injury, behavioral and cognitive problems in general and associated with brain tumors, AIDS dementia complex, dementia associated with Down's syndrome, dementia associated with Lewy Bodies, Huntington's disease, Parkinson's disease, tardive dyskinesia, Pick's disease, dysregulation of food intake including bulimia and anorexia nervosa, withdrawal symptoms associated with smoking cessation and dependant drug cessation, Gilles de

WO 03/018586

PCT/US02/21327

la Tourette's Syndrome, age-related macular degeneration, glaucoma, neurodegeneration associated with glaucoma, or symptoms associated with pain.

In another aspect, the invention includes methods of treating a mammal suffering from schizophrenia or psychosis by administering compounds of formula A-L-B or Formula I in conjunction with antipsychotic drugs. The compounds of formula A-L-B or Formula I and the antipsychotic drugs can be administered simultaneously or at separate intervals. When administered simultaneously the compounds of formula A-L-B or Formula I and the antipsychotic drugs can be incorporated into a single pharmaceutical composition. Alternatively, two separate compositions, i.e., one containing compounds of Formula I and the other containing antipsychotic drugs, can be administered simultaneously.

The present invention also includes the compounds of the present invention, pharmaceutical compositions containing the active compounds, and methods to treat the identified diseases.

Abbreviations which are well known to one of ordinary skill in the art may be used (e.g., "Ph" for phenyl, "Me" for methyl, "Et" for ethyl, "h" or "hr" for hour or hours, min for minute or minutes, and "rt" or "RT" for room temperature).

All temperatures are in degrees Centigrade.

Room temperature is within the range of 15-25 degrees Celsius.

AChR refers to acetylcholine receptor.

nAChR refers to nicotinic acetylcholine receptor.

Pre-senile dementia is also known as mild cognitive impairment.

5HT₃R refers to the serotonin-type 3 receptor.

α -btx refers to α -bungarotoxin.

FLIPR refers to a device marketed by Molecular Devices, Inc. designed to precisely measure cellular fluorescence in a high throughput whole-cell assay. (Schroeder et. al., *J. Biomolecular Screening*, 1(2), p 75-80, 1996).

TLC refers to thin-layer chromatography.

HPLC refers to high pressure liquid chromatography.

MeOH refers to methanol.

EtOH refers to ethanol.

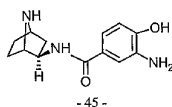
IPA refers to isopropyl alcohol.

THF refers to tetrahydrofuran.

WO 03/018586

PCT/US02/21327

- DMSO refers to dimethylsulfoxide.
 DMF refers to N,N-dimethylformamide.
 EtOAc refers to ethyl acetate.
 TMS refers to tetramethylsilane.
 5 TEA refers to triethylamine.
 DIEA refers to *N,N*-diisopropylethylamine.
 MLA refers to methyllycaconitine.
 Ether refers to diethyl ether.
 HATU refers to O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N'*, *N'*-tetramethyluronium
 10 hexafluorophosphate.
 CDI refers to carbonyl diimidazole.
 NMO refers to N-methylmorpholine-N-oxide.
 TPAP refers to tetrapropylammonium perruthenate.
 Halogen is F, Cl, Br, or I.
 15 Amino protecting group includes, but is not limited to, carbobenzyloxy (CBz),
 1,1 dimethylcarbamate, tert butoxy carbonyl (BOC) and the like. Examples of other
 suitable amino protecting groups are known to person skilled in the art and can be
 found in "Protective Groups in Organic synthesis," 3rd Edition, authored by Theodora
 Greene and Peter Wuts.
 20 Acrylamide or acrylthioamide is a moiety having the general structure
 $-N(H)C(X)C=C-$, where X is O or S, respectively, so formula A-L-B includes
 $A-N(R_1)C(X)-C=C-B$.
 Propiolamide or propiolthioamide is a moiety having the general structure
 $-N(H)C(X)C\equiv C-$, where X is O or S, respectively, so formula A-L-B includes
 25 $A-N(R_1)C(X)-C\equiv C-B$.
 One of the most conventionally accepted ways of naming the compound
 pictured below is 3-amino-N-[(1*S*, 2*R*, 4*R*)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-
 hydroxybenzamide, but for one ordinarily skilled in the art, the following name also
 describes the same compound, N-[(1*S*, 2*R*, 4*R*)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-3-
 30 amino-4-hydroxybenzamide:



WO 03/018586

PCT/US02/21327

The two are used interchangeably in this patent.

Core molecule refers to the azabicyclo-moiety including the amide, thioamide, acrylamide, acrylthioamide, propiolamide; therefore, C=C or C≡C of W is within what is referred to as the core molecule. Hence, a bond to the core molecule would be the bond between the asterisk carbon of the C*(=X)-, C(=X)C-C*- or C(=X)C≡C*- and a carbon with sufficient valency of aryl, formula II, or B.

The carbon atom content of various hydrocarbon-containing moieties is indicated by a prefix designating the minimum and maximum number of carbon atoms in the moiety, i.e., the prefix C_{i-j} indicates a moiety of the integer "i" to the integer "j" carbon atoms, inclusive. Thus, for example, C₁₋₆ alkyl refers to alkyl of one to six carbon atoms.

Lower alkyl is both straight- and branched-chain moieties having 1-4 carbon atoms.

Halogenated lower alkyl is lower alkyl having 1 to (2n+1) substituent(s) independently selected from F, Cl, Br, or I where n is the maximum number of carbon atoms in the moiety.

Substituted lower alkyl is lower alkyl having 0-3 substituents independently selected from F, Cl, Br, or I and further having 1 substituent selected from R₇, R₉, -CN, -NO₂, -OR₁₀, -SR₁₀, -S(O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -OS(O)₂R₁₀, -NR₁₀R₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(S)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₀, -NR₁₀C(O)R₁₀, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₀, -S(O)₂NR₁₀R₁₀, -NR₁₀S(O)₂R₁₀, or phenyl optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, R₁₃, and R₁₅.

Non-inclusive examples of heteroaryl compounds that fall within the definition of R₇ and R₉ include, but are not limited to, thienyl, benzothienyl, pyridyl, thiazolyl, quinolyl, pyrazinyl, pyrimidyl, imidazolyl, furanyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, isothiazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, indolyl, benzoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, pyrrolyl, isoquinolyl, cinnolyl, indazolyl, indolizyl, phthalazyl, pyridazyl, triazyl, isoindolyl, purinyl, oxadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothiophenyl, benzothiazolyl, quinazolinyl, quinoxalyl, naphthridinyl, furopyridinyl, pyrrolopyridinyl, or thienopyridinyl. All isomeric forms of the non-inclusive named moieties are included, e.g., benzofuranyl includes 1-benzofuran-2-yl, 1-benzofuran-3-yl, 1-benzofuran-4-yl, 1-benzofuran-5-yl, 1-benzofuran-6-yl, 1-benzofuran-7-yl, 2-

WO 03/018586

PCT/US02/21327

benzofuran-1-yl, 2-benzofuran-2-yl, 2-benzofuran-3-yl, 2-benzofuran-4-yl, or 2-benzofuran-5-yl. The non-inclusive examples of R₇ and R₉ may be substituted as allowed within the respective definition of R₇ and R₉ as valency allows. One of ordinary skill in the art can identify the allowed substitution by comparing the non-inclusive examples with the respective definitions of R₇ and R₉.

Non-inclusive examples of heterocycloalkyl include, but are not limited to, tetrahydrofurano, tetrahydropyrano, morpholino, pyrrolidino, piperidino, piperazine, azetidino, azetidinono, oxindolo, dihydroimidazolo, pyrrolidino, or isoxazolinyl.

Mammal denotes human and other mammals.

Brine refers to an aqueous saturated sodium chloride solution.

Equ means molar equivalents.

IR refers to infrared spectroscopy.

Lv refers to leaving groups within a molecule, including Cl, OH, or mixed anhydride.

NMR refers to nuclear (proton) magnetic resonance spectroscopy, chemical shifts are reported in ppm (δ) downfield from TMS.

MS refers to mass spectrometry expressed as m/e or mass/charge unit. HRMS refers to high resolution mass spectrometry expressed as m/e or mass/charge unit.

M+H⁺ refers to the positive ion of a parent plus a hydrogen atom. M-H⁻ refers to the negative ion of a parent minus a hydrogen atom. M+Na⁺ refers to the positive ion of a parent plus a sodium atom. M+K⁺ refers to the positive ion of a parent plus a potassium atom. EI refers to electron impact. ESI refers to electrospray ionization. CI refers to chemical ionization. FAB refers to fast atom bombardment.

Compounds of the present invention may be in the form of pharmaceutically acceptable salts. The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic bases including inorganic bases and organic bases, and salts prepared from inorganic acids, and organic acids. Salts derived from inorganic bases include aluminum, ammonium, calcium, ferric, ferrous, lithium, magnesium, potassium, sodium, zinc, and the like. Salts derived from pharmaceutically acceptable organic non-toxic bases include salts of primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, such as arginine, betaine, caffeine, choline, N, N-dibenzylethylenediamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylamino-

WO 03/018586

PCT/US02/21327

ethanol, ethanolamine, ethylenediamine, N-ethylmorpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, histidine, hydrabamine, isopropylamine, lysine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine, polyamine resins, procaine, purines, theobromine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine, and the like.

5 Salts derived from inorganic acids include salts of hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfuric acid, phosphoric acid, phosphorous acid and the like. Salts derived from pharmaceutically acceptable organic non-toxic acids include salts of C₁₋₆ alkyl carboxylic acids, di-carboxylic acids, and tri-carboxylic acids such as acetic acid, propionic acid, fumaric acid, succinic acid, tartaric acid, maleic acid,

10 adipic acid, and citric acid, and aryl and alkyl sulfonic acids such as toluene sulfonic acids and the like.

By the term "effective amount" of a compound as provided herein is meant a nontoxic but sufficient amount of the compound(s) to provide the desired effect. As pointed out below, the exact amount required will vary from subject to subject,

15 depending on the species, age, and general condition of the subject, the severity of the disease that is being treated, the particular compound(s) used, the mode of administration, and the like. Thus, it is not possible to specify an exact "effective amount." However, an appropriate effective amount may be determined by one of ordinary skill in the art using only routine experimentation.

20 The amount of therapeutically effective compound(s) that is administered and the dosage regimen for treating a disease condition with the compounds and/or compositions of this invention depends on a variety of factors, including the age, weight, sex and medical condition of the subject, the severity of the disease, the route and frequency of administration, and the particular compound(s) employed, and thus

25 may vary widely. The compositions contain well know carriers and excipients in addition to a therapeutically effective amount of compounds of Formula I. The pharmaceutical compositions may contain active ingredient in the range of about 0.001 to 100 mg/kg/day for an adult, preferably in the range of about 0.1 to 50 mg/kg/day for an adult. A total daily dose of about 1 to 1000 mg of active ingredient

30 may be appropriate for an adult. The daily dose can be administered in one to four doses per day.

In addition to the compound(s) of the present invention, the composition for therapeutic use may also comprise one or more non-toxic, pharmaceutically

WO 03/018586

PCT/US02/21327

acceptable carrier materials or excipients. The term "carrier" material or "excipient" herein means any substance, not itself a therapeutic agent, used as a carrier and/or diluent and/or adjuvant, or vehicle for delivery of a therapeutic agent to a subject or added to a pharmaceutical composition to improve its handling or storage properties or to permit or facilitate formation of a dose unit of the composition into a discrete article such as a capsule or tablet suitable for oral administration. Excipients can include, by way of illustration and not limitation, diluents, disintegrants, binding agents, adhesives, wetting agents, polymers, lubricants, glidants, substances added to mask or counteract a disagreeable taste or odor, flavors, dyes, fragrances, and substances added to improve appearance of the composition. Acceptable excipients include lactose, sucrose, starch powder, cellulose esters of alkanolic acids, cellulose alkyl esters, talc, stearic acid, magnesium stearate, magnesium oxide, sodium and calcium salts of phosphoric and sulfuric acids, gelatin, acacia gum, sodium alginate, polyvinyl-pyrrolidone, and/or polyvinyl alcohol, and then tableted or encapsulated for convenient administration. Such capsules or tablets may contain a controlled-release formulation as may be provided in a dispersion of active compound in hydroxypropylmethyl cellulose, or other methods known to those skilled in the art. For oral administration, the pharmaceutical composition may be in the form of, for example, a tablet, capsule, suspension or liquid. If desired, other active ingredients may be included in the composition.

In addition to the oral dosing, noted above, the compositions of the present invention may be administered by any suitable route, in the form of a pharmaceutical composition adapted to such a route, and in a dose effective for the treatment intended. The compositions may, for example, be administered parenterally, e.g., intravascularly, intraperitoneally, subcutaneously, or intramuscularly. For parenteral administration, saline solution, dextrose solution, or water may be used as a suitable carrier. Formulations for parenteral administration may be in the form of aqueous or non-aqueous isotonic sterile injection solutions or suspensions. These solutions and suspensions may be prepared from sterile powders or granules having one or more of the carriers or diluents mentioned for use in the formulations for oral administration. The compounds may be dissolved in water, polyethylene glycol, propylene glycol, EtOH, corn oil, cottonseed oil, peanut oil, sesame oil, benzyl alcohol, sodium

WO 03/018586

PCT/US02/21327

chloride, and/or various buffers. Other adjuvants and modes of administration are well and widely known in the pharmaceutical art.

The serotonin type 3 receptor (5HT₃R) is a member of a superfamily of ligand-gated ion channels, which includes the muscle and neuronal nAChR, the glycine receptor, and the γ -aminobutyric acid type A receptor. Like the other members of this receptor superfamily, the 5HT₃R exhibits a large degree of sequence homology with α 7 nAChR but functionally the two ligand-gated ion channels are very different. For example, α 7 nAChR is rapidly inactivated, is highly permeable to calcium and is activated by acetylcholine and nicotine. On the other hand, 5HT₃R is inactivated slowly, is relatively impermeable to calcium and is activated by serotonin. These experiments suggest that the α 7 nAChR and 5HT₃R proteins have some degree of homology, but function very differently. Indeed the pharmacology of the channels is very different. For example, Ondansetron, a highly selective 5HT₃R antagonist, has little activity at the α 7 nAChR. The converse is also true. For example, GTS-21, a highly selective α 7 nAChR agonist, has little activity at the 5HT₃R.

α 7 nAChR is a ligand-gated Ca⁺⁺ channel formed by a homopentamer of α 7 subunits. Previous studies have established that α -bungarotoxin (α -btx) binds selectively to this homopentameric, α 7 nAChR subtype, and that α 7 nAChR has a high affinity binding site for both α -btx and methyllycaconitine (MLA). α 7 nAChR is expressed at high levels in the hippocampus, ventral tegmental area and ascending cholinergic projections from nucleus basalis to thalamocortical areas. α 7 nAChR agonists increase neurotransmitter release, and increase cognition, arousal, attention, learning and memory.

Data from human and animal pharmacological studies establish that nicotinic cholinergic neuronal pathways control many important aspects of cognitive function including attention, learning and memory (Levin, E.D., *Psychopharmacology*, 108:417-31, 1992; Levin, E.D. and Simon B.B., *Psychopharmacology*, 138:217-30, 1998). For example, it is well known that nicotine increases cognition and attention in humans. ABT-418, a compound that activates α 4 β 2 and α 7 nAChR, improves cognition and attention in clinical trials of Alzheimer's disease and attention-deficit disorders (Potter, A. et. al., *Psychopharmacology (Berl.)*, 142(4):334-42, Mar. 1999; Wilens, T. E. et. al., *Am. J. Psychiatry*, 156(12):1931-7, Dec. 1999). It is also clear

WO 03/018586

PCT/US02/21327

that nicotine and selective but weak $\alpha 7$ nAChR agonists increase cognition and attention in rodents and non-human primates.

Schizophrenia is a complex multifactorial illness caused by genetic and non-genetic risk factors that produce a constellation of positive and negative symptoms.

5 The positive symptoms include delusions and hallucinations and the negative symptoms include deficits in affect, attention, cognition and information processing. No single biological element has emerged as a dominant pathogenic factor in this disease. Indeed, it is likely that schizophrenia is a syndrome that is produced by the combination of many low penetrance risk factors. Pharmacological studies
10 established that dopamine receptor antagonists are efficacious in treating the overt psychotic features (positive symptoms) of schizophrenia such as hallucinations and delusions. Clozapine, an "atypical" antipsychotic drug, is novel because it is effective in treating both the positive and some of the negative symptoms of this disease. Clozapine's utility as a drug is greatly limited because continued use leads to an
15 increased risk of agranulocytosis and seizure. No other antipsychotic drug is effective in treating the negative symptoms of schizophrenia. This is significant because the restoration of cognitive functioning is the best predictor of a successful clinical and functional outcome of schizophrenic patients (Green, M.F., *Am J Psychiatry*, 153:321-30, 1996). By extension, it is clear that better drugs are needed to treat the cognitive
20 disorders of schizophrenia in order to restore a better state of mental health to patients with this disorder.

One aspect of the cognitive deficit of schizophrenia can be measured by using the auditory event-related potential (P50) test of sensory gating. In this test, electroencephalographic (EEG) recordings of neuronal activity of the hippocampus
25 are used to measure the subject's response to a series of auditory "clicks" (Adler, L.E. et. al., *Biol. Psychiatry*, 46:8-18, 1999). Normal individuals respond to the first click with greater degree than to the second click. In general, schizophrenics and schizotypal patients respond to both clicks nearly the same (Cullum, C.M. et. al., *Schizophr. Res.*, 10:131-41, 1993). These data reflect a schizophrenic's inability to
30 "filter" or ignore unimportant information. The sensory gating deficit appears to be one of the key pathological features of this disease (Cadenhead, K.S. et. al., *Am. J. Psychiatry*, 157:55-9, 2000). Multiple studies show that nicotine normalizes the sensory deficit of schizophrenia (Adler, L.E. et. al., *Am. J. Psychiatry*, 150:1856-61,

WO 03/018586

PCT/US02/21327

1993). Pharmacological studies indicate that nicotine's effect on sensory gating is via the $\alpha 7$ nAChR (Adler, L.E. et. al., *Schizophr. Bull.*, 24:189-202, 1998). Indeed, the biochemical data indicate that schizophrenics have 50% fewer of $\alpha 7$ nAChR receptors in the hippocampus, thus giving a rationale to partial loss of $\alpha 7$ nAChR functionality
5 (Freedman, R. et. al., *Biol. Psychiatry*, 38:22-33, 1995). Interestingly, genetic data indicate that a polymorphism in the promoter region of the $\alpha 7$ nAChR gene is strongly associated with the sensory gating deficit in schizophrenia (Freedman, R. et. al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 94(2):587-92, 1997; Myles-Worsley, M. et. al., *Am. J. Med. Genet.*, 88(5):544-50, 1999). To date, no mutation in the coding region of the $\alpha 7$
10 nAChR has been identified. Thus, schizophrenics express the same $\alpha 7$ nAChR as non-schizophrenics.

Selective $\alpha 7$ nAChR agonists may be found using a functional assay on FLIPR (see WO 00/73431 A2). FLIPR is designed to read the fluorescent signal from each well of a 96 or 384 well plate as fast as twice a second for up to 30 minutes. This
15 assay may be used to accurately measure the functional pharmacology of $\alpha 7$ nAChR and 5HT₃R. To conduct such an assay, one uses cell lines that expressed functional forms of the $\alpha 7$ nAChR using the $\alpha 7/5$ -HT₃ channel as the drug target and cell lines that expressed functional 5HT₃R. In both cases, the ligand-gated ion channel was expressed in SH-EP1 cells. Both ion channels can produce robust signal in the FLIPR
20 assay.

The compounds of the present invention are $\alpha 7$ nAChR agonists and may be used to treat a wide variety of diseases. For example, they may be used in treating schizophrenia, or psychosis.

Schizophrenia is a disease having multiple aspects. Currently available drugs
25 are generally aimed at controlling the positive aspects of schizophrenia, such as delusions. One drug, Clozapine, is aimed at a broader spectrum of symptoms associated with schizophrenia. This drug has many side effects and is thus not suitable for many patients. Thus, there is a need for a drug to treat the cognitive and attention deficits associated with schizophrenia. Similarly, there is a need for a drug
30 to treat the cognitive and attention deficits associated with schizoaffective disorders, or similar symptoms found in the relatives of schizophrenic patients.

Psychosis is a mental disorder characterized by gross impairment in the patient's perception of reality. The patient may suffer from delusions, and

WO 03/018586

PCT/US02/21327

hallucinations, and may be incoherent in speech. His behavior may be agitated and is often incomprehensible to those around him. In the past, the term psychosis has been applied to many conditions that do not meet the stricter definition given above. For example, mood disorders were named as psychoses.

5 There are a variety of antipsychotic drugs. The conventional antipsychotic drugs include Chlorpromazine, Fluphenazine, Haloperidol, Loxapine, Mesoridazine, Molindone, Perphenazine, Pimozide, Thioridazine, Thiothixene, and Trifluoperazine. These drugs all have an affinity for the dopamine 2 receptor.

10 These conventional antipsychotic drugs have several side effects, including sedation, weight gain, tremors, elevated prolactin levels, akathisia (motor restlessness), dystonia and muscle stiffness. These drugs may also cause tardive dyskinesia. Unfortunately, only about 70% of patients with schizophrenia respond to conventional antipsychotic drugs. For these patients, atypical antipsychotic drugs are available.

15 Atypical antipsychotic drugs generally are able to alleviate positive symptoms of psychosis while also improving negative symptoms of the psychosis to a greater degree than conventional antipsychotics. These drugs may improve neurocognitive deficits. Extrapyramidal (motor) side effects are not as likely to occur with the atypical antipsychotic drugs, and thus, these atypical antipsychotic drugs have a lower risk of producing tardive dyskinesia. Finally these atypical antipsychotic drugs cause
20 little or no elevation of prolactin. Unfortunately, these drugs are not free of side effects. Although these drugs each produce different side effects, as a group the side effects include: agranulocytosis; increased risk of seizures, weight gain, somnolence, dizziness, tachycardia, decreased ejaculatory volume, and mild prolongation of QTc interval.
25

In a combination therapy to treat multiple symptoms of diseases such as schizophrenia, the compounds of the present invention and the anti-psychotic drugs can be administered simultaneously or at separate intervals. When administered simultaneously the compounds of the present invention and the anti-psychotic drugs
30 can be incorporated into a single pharmaceutical composition, e.g., a pharmaceutical combination therapy composition. Alternatively, two separate compositions, i.e., one containing compounds of the present invention and the other containing anti-psychotic drugs, can be administered simultaneously. Examples of anti-psychotic drugs, in

WO 03/018586

PCT/US02/21327

addition to those listed above, include, but are not limited to, Thorazine, Mellaril, Trilafon, Navane, Stelazine, Permitil, Prolixin, Risperdal, Zyprexa, Seroquel, ZELDOX, Acetophenazine, Carphenazine, Chlorprothixene, Droperidol, Loxapine, Mesoridazine, Molindone, Ondansetron, Pimozide, Prochlorperazine, and Promazine.

5 A pharmaceutical combination therapy composition can include therapeutically effective amounts of the compounds of the present invention, noted above, and a therapeutically effective amount of anti-psychotic drugs. These compositions may be formulated with common excipients, diluents or carriers, and compressed into tablets, or formulated elixirs or solutions for convenient oral
10 administration or administered by intramuscular intravenous routes. The compounds can be administered rectally, topically, orally, sublingually, or parenterally and maybe formulated as sustained relief dosage forms and the like.

When separately administered, therapeutically effective amounts of compositions containing compounds of the present invention and anti-psychotic drugs
15 are administered on a different schedule. One may be administered before the other as long as the time between the two administrations falls within a therapeutically effective interval. A therapeutically effective interval is a period of time beginning when one of either (a) the compounds of the present invention, or (b) the anti-psychotic drugs is administered to a human and ending at the limit of the beneficial
20 effect in the treatment of schizophrenia or psychosis of the combination of (a) and (b). The methods of administration of the compounds of the present invention and the anti-psychotic drugs may vary. Thus, either agent or both agents may be administered rectally, topically, orally, sublingually, or parenterally.

25 As discussed, the compounds of the present invention are $\alpha 7$ nAChR agonists. Therefore, as another aspect of the present invention, the compounds of the present invention may be used to treat a variety of diseases including cognitive and attention deficit symptoms of Alzheimer's, neurodegeneration associated with diseases such as Alzheimer's disease, pre-senile dementia (also known as mild cognitive impairment),
30 and senile dementia.

Alzheimer's disease has many aspects, including cognitive and attention deficits. Currently, these deficits are treated with cholinesterase inhibitors. These inhibitors slow the break down of acetylcholine, and thereby provide a general

WO 03/018586

PCT/US02/21327

nonspecific increase in the activity of the cholinergic nervous system. Since the drugs are nonspecific, they have a wide variety of side effects. Thus, there is a need for a drug that stimulates a portion of the cholinergic pathways and thereby provides improvement in the cognitive and attention deficits associated with Alzheimer's disease without the side effects created by nonspecific stimulation of the cholinergic pathways.

Neurodegeneration is a common problem associated with diseases such as Alzheimer's disease. While the current drugs treat some of the symptoms of this disease, they do not control the underlying pathology of the disease. Accordingly, it would be desirable to provide a drug that can slow the progress of Alzheimer's disease.

Pre-senile dementia (mild cognitive impairment) concerns memory impairment rather than attention deficit problems and otherwise unimpaired cognitive functioning. Mild cognitive impairment is distinguished from senile dementia in that mild cognitive impairment involves a more persistent and troublesome problem of memory loss for the age of the patient. There currently is no medication specifically identified for treatment of mild cognitive impairment, due somewhat to the newness of identifying the disease. Therefore, there is a need for a drug to treat the memory problems associated with mild cognitive impairment.

Senile dementia is not a single disease state. However, the conditions classified under this name frequently include cognitive and attention deficits. Generally, these deficits are not treated. Accordingly, there is a need for a drug that provides improvement in the cognitive and attention deficits associated with senile dementia.

As discussed, the compounds of the present invention are $\alpha 7$ nAChR agonists. Therefore, yet other diseases to be treated with compounds of the present invention include treating the cognitive and attention deficits as well as the neurodegeneration associated with any one or more or combination of the following: attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, depression, anxiety, general anxiety disorder, post traumatic stress disorder, mood and affective disorders, amyotrophic lateral sclerosis, borderline personality disorder, traumatic brain injury, behavioral and cognitive problems associated with brain tumors, AIDS dementia complex, dementia

WO 03/018586

PCT/US02/21327

associated with Down's syndrome, dementia associated with Lewy Bodies, Huntington's disease, Parkinson's disease, tardive dyskinesia, Pick's disease, dysregulation of food intake including bulimia and anorexia nervosa, withdrawal symptoms associated with smoking cessation and dependant drug cessation, Gilles de la Tourette's Syndrome, age-related macular degeneration, glaucoma,

neurodegeneration associated with glaucoma, or symptoms associated with pain. Attention deficit disorder is generally treated with methylphenidate, an amphetamine-like molecule that has some potential for abuse. Accordingly, it would be desirable to provide a drug that treats attention deficit disorder while having fewer side effects than the currently used drug.

Attention deficit hyperactivity disorder, otherwise known as ADHD, is a neurobehavioral disorder affecting 3-5% of all American children. ADHD concerns cognitive alone or both cognitive and behavioral actions by interfering with a person's ability to stay on a task and to exercise age-appropriate inhibition. Several types of ADHD exist: a predominantly inattentive subtype, a predominantly hyperactive-impulsive subtype, and a combined subtype. Treatment may include medications such as methylphenidate, dextroamphetamine, or pemoline, which act to decrease impulsivity and hyperactivity and to increase attention. No "cure" for ADHD currently exists. Children with the disorder seldom outgrow it; therefore, there is a need for appropriate medicaments.

Depression is a mood disorder of varying lengths of normally several months to more than two years and of varying degrees of feelings involving sadness, despair, and discouragement. The heterocyclic antidepressants (HCA's) are currently the largest class of antidepressants, but monoamine oxidase inhibitors (MAOI's) are used in particular types of depression. Common side effects from HCA's are sedation and weight gain. In elderly patients with organic brain disease, the side effects from HCA's can also include seizures and behavioral symptoms. The main side effects from using MAOI's occur from dietary and drug interactions. Therefore, agents with fewer side effects would be useful.

Anxiety disorders (disorders with prominent anxiety or phobic avoidance), represent an area of unmet medical needs in the treatment of psychiatric illness. See Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders, IV (1994), pp 393-394, for various disease forms of anxiety.

WO 03/018586

PCT/US02/21327

General anxiety disorder (GAD) occurs when a person worries about things such as family, health, or work when there is no reason to worry and is unable not to worry. About 3 to 4% of the U.S. population has GAD during the course of a year. GAD most often strikes people in childhood or adolescence, but can begin in adulthood, too. It affects women more often than men. Currently, treatment involves cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and biofeedback to control muscle tension and medications such as benzodiazepines, imipramine, and buspirone. These drugs are effective but all have side-effect liabilities. Therefore, there is a need of a pharmaceutical agent to address the symptoms with fewer side effects.

Anxiety also includes post-traumatic stress disorder (PTSD), which is a form of anxiety triggered by memories of a traumatic event that directly affected the patient or that the patient may have witnessed. The disorder commonly affects survivors of traumatic events including sexual assault, physical assault, war, torture, natural disasters, an automobile accident, an airplane crash, a hostage situation, or a death camp. The affliction also can affect rescue workers at an airplane crash or a mass shooting, someone who witnessed a tragic accident or someone who has unexpectedly lost a loved one. Treatment for PTSD includes cognitive-behavioral therapy, group psychotherapy, and medications such as Clonazepam, Lorazepam and selective serotonin-reuptake inhibitors such as Fluoxetine, Sertraline, Paroxetine, Citalopram and Fluvoxamine. These medications help control anxiety as well as depression. Various forms of exposure therapy (such as systemic desensitization and imaginal flooding) have all been used with PTSD patients. Exposure treatment for PTSD involves repeated reliving of the trauma, under controlled conditions, with the aim of facilitating the processing of the trauma. Therefore, there is a need for better pharmaceutical agents to treat post traumatic stress disorder.

Mood and affective disorders fall within a large group of diseases, including monopolar depression and bi-polar mood disorder. These diseases are treated with three major classes of compounds. The first group is the heterocyclic antidepressant (HCA's). This group includes the well-known tricyclic antidepressants. The second group of compounds used to treat mood disorders is the monoamine oxidase inhibitors (MAOI's) that are used in particular types of diseases. The third drug is lithium. Common side effects from HCA's are sedation and weight gain. In elderly patients with organic brain disease, the side effects of HCA's can also include seizures and

WO 03/018586

PCT/US02/21327

behavioral symptoms. The main side effects from using MAOI's occur from dietary and drug interactions. Benign side effects from the use of lithium include, but are not limited to, weight gain, nausea, diarrhea, polyuria, polydipsia, and tremor. Toxic side effects from lithium can include persistent headache, mental confusion, and may reach
5 seizures and cardiac arrhythmias. Therefore, agents with less side effects or interactions with food or other medications would be useful.

Borderline personality disorder, although not as well known as bipolar disorder, is more common. People having borderline personality disorder suffer from a disorder of emotion regulation. Pharmaceutical agents are used to treat specific
10 symptoms, such as depression or thinking distortions.

Acquired immune deficiency syndrome (AIDS) results from an infection with the human immunodeficiency virus (HIV). This virus attacks selected cells and impairs the proper function of the immune, nervous, and other systems. HIV infection can cause other problems such as, but not limited to, difficulties in thinking, otherwise
15 known as AIDS dementia complex. Therefore, there is a need to drugs to relieve the confusion and mental decline of persons with AIDS.

Amyotrophic lateral sclerosis, also known as Lou Gehrig's disease, belongs to a class of disorders known as motor neuron diseases wherein specific nerve cells in the brain and spinal cord gradually degenerate to negatively affect the control of
20 voluntary movement. Currently, there is no cure for amyotrophic lateral sclerosis although patients may receive treatment from some of their symptoms and although Riluzole has been shown to prolong the survival of patients. Therefore, there is a need for a pharmaceutical agent to treat this disease.

Traumatic brain injury occurs when the brain is damaged from a sudden
25 physical assault on the head. Symptoms of the traumatic brain injury include confusion and other cognitive problems. Therefore, there is a need to address the symptoms of confusion and other cognitive problems.

Brain tumors are abnormal growths of tissue found inside of the skull. Symptoms of brain tumors include behavioral and cognitive problems. Surgery,
30 radiation, and chemotherapy are used to treat the tumor, but other agents are necessary to address associated symptoms. Therefore, there is a need to address the symptoms of behavioral and cognitive problems.

WO 03/018586

PCT/US02/21327

Persons with Down's syndrome have in all or at least some of their cells an extra, critical portion of the number 21 chromosome. Adults who have Down's syndrome are known to be at risk for Alzheimer-type dementia. Currently, there is no proven treatment for Down's syndrome. Therefore, there is a need to address the

5 dementia associated with Down's syndrome.

Genetically programmed degeneration of neurons in certain areas of the brain cause Huntington's disease. Early symptoms of Huntington's disease include mood swings, or trouble learning new things or remembering a fact. Most drugs used to treat the symptoms of Huntington's disease have side effects such as fatigue,

10 restlessness, or hyperexcitability. Currently, there is no treatment to stop or reverse the progression of Huntington's disease. Therefore, there is a need of a pharmaceutical agent to address the symptoms with fewer side effects.

Dementia with Lewy Bodies is a neurodegenerative disorder involving abnormal structures known as Lewy bodies found in certain areas of the brain.

15 Symptoms of dementia with Lewy bodies include, but are not limited to, fluctuating cognitive impairment with episodic delirium. Currently, treatment concerns addressing the parkinsonian and psychiatric symptoms. However, medicine to control tremors or loss of muscle movement may actually accentuate the underlying disease of dementia with Lewy bodies. Therefore, there is a need of a pharmaceutical agent to

20 treat dementia with Lewy bodies.

Parkinson's disease is a neurological disorder characterized by tremor, hypokinesia, and muscular rigidity. Currently, there is no treatment to stop the progression of the disease. Therefore, there is a need of a pharmaceutical agent to address Parkinson's.

25 Tardive dyskinesia is associated with the use of conventional antipsychotic drugs. This disease is characterized by involuntary movements most often manifested by puckering of the lips and tongue and/or writhing of the arms or legs. The incidence of tardive dyskinesia is about 5% per year of drug exposure among patients taking conventional antipsychotic drugs. In about 2% of persons with the disease, tardive

30 dyskinesia is severely disfiguring. Currently, there is no generalized treatment for tardive dyskinesia. Furthermore, the removal of the effect-causing drugs is not always an option due to underlying problems. Therefore, there is a need for a pharmaceutical agent to address the symptoms of tardive dyskinesia.

WO 03/018586

PCT/US02/21327

Pick's disease results from a slowly progressive deterioration of social skills and changes in personality with the resulting symptoms being impairment of intellect, memory, and language. Common symptoms include memory loss, lack of spontaneity, difficulty in thinking or concentrating, and speech disturbances.

5 Currently, there is no specific treatment or cure for Pick's disease but some symptoms can be treated with cholinergic and serotonin-boosting antidepressants. In addition, antipsychotic medications may alleviate symptoms in FTD patients who are experiencing delusions or hallucinations. Therefore, there is a need for a pharmaceutical agent to treat the progressive deterioration of social skills and changes

10 in personality and to address the symptoms with fewer side effects.

Dysregulation of food intake associated with eating disease, including bulimia nervosa and anorexia nervosa, involve neurophysiological pathways. Anorexia nervosa is hard to treat due to patients not entering or remaining in after entering programs. Currently, there is no effective treatment for persons suffering from severe

15 anorexia nervosa. Cognitive behavioral therapy has helped patients suffering from bulimia nervosa; however, the response rate is only about 50% and current treatment does not adequately address emotional regulation. Therefore, there is a need for pharmaceutical agents to address neurophysiological problems underlying diseases of dysregulation of food intake.

20 Cigarette smoking has been recognized as a major public health problem for a long time. However, in spite of the public awareness of health hazard, the smoking habit remains extraordinarily persistent and difficult to break. There are many treatment methods available, and yet people continue to smoke. Administration of nicotine transdermally, or in a chewing gum base is common treatments. However,

25 nicotine has a large number of actions in the body, and thus can have many side effects. It is clear that there is both a need and a demand of long standing for a convenient and relatively easy method for aiding smokers in reducing or eliminating cigarette consumption. A drug that could selectively stimulate only certain of the nicotinic receptors would be useful in smoke cessation programs.

30 Smoke cessation programs may involve oral dosing of the drug of choice. The drug may be in the form of tablets. However, it is preferred to administer the daily dose over the waking hours, by administration of a series of incremental doses during the day. The preferred method of such administration is a slowly dissolving lozenge,

WO 03/018586

PCT/US02/21327

troche, or chewing gum, in which the drug is dispersed. Another drug in treating nicotine addiction is Zyban. This is not a nicotine replacement, as are the gum and patch. Rather, this works on other areas of the brain, and its effectiveness is to help control nicotine craving or thoughts about cigarette use in people trying to quit.

- 5 Zyban is not very effective and effective drugs are needed to assist smokers in their desire to stop smoking. These drugs may be administered transdermally through the use of skin patches. In certain cases, the drugs may be administered by subcutaneous injection, especially if sustained release formulations are used.

- 10 Drug use and dependence is a complex phenomenon, which cannot be encapsulated within a single definition. Different drugs have different effects, and therefore different types of dependence. Drug dependence has two basic causes, that is, tolerance and physical dependence. Tolerance exists when the user must take progressively larger doses to produce the effect originally achieved with smaller doses. Physical dependence exists when the user has developed a state of physiologic
15 adaptation to a drug, and there is a withdrawal (abstinence) syndrome when the drug is no longer taken. A withdrawal syndrome can occur either when the drug is discontinued or when an antagonist displaces the drug from its binding site on cell receptors, thereby counteracting its effect. Drug dependence does not always require physical dependence.

- 20 In addition drug dependence often involves psychological dependence, that is, a feeling of pleasure or satisfaction when taking the drug. These feelings lead the user to repeat the drug experience or to avoid the displeasure of being deprived of the drug. Drugs that produce strong physical dependence, such as nicotine, heroin and alcohol are often abused, and the pattern of dependence is difficult to break. Drugs that
25 produce dependence act on the CNS and generally reduce anxiety and tension; produce elation, euphoria, or other pleasurable mood changes; provide the user feelings of increased mental and physical ability; or alter sensory perception in some pleasurable manner. Among the drugs that are commonly abused are ethyl alcohol, opioids, anxiolytics, hypnotics, cannabis (marijuana), cocaine, amphetamines, and
30 hallucinogens. The current treatment for drug-addicted people often involves a combination of behavioral therapies and medications. Medications, such as methadone or LAAM (levo-alpha-acetyl-methadol), are effective in suppressing the withdrawal symptoms and drug craving associated with narcotic addiction, thus

WO 03/018586

PCT/US02/21327

reducing illicit drug use and improving the chances of the individual remaining in treatment. The primary medically assisted withdrawal method for narcotic addiction is to switch the patient to a comparable drug that produces milder withdrawal symptoms, and then gradually taper off the substitute medication. The medication
5 used most often is methadone, taken orally once a day. Patients are started on the lowest dose that prevents the more severe signs of withdrawal and then the dose is gradually reduced. Substitutes can be used also for withdrawal from sedatives. Patients can be switched to long-acting sedatives, such as diazepam or phenobarbital, which are then gradually reduced.

10 Gilles de la Tourette's Syndrome is an inherited neurological disorder. The disorder is characterized by uncontrollable vocal sounds called tics and involuntary movements. The symptoms generally manifest in an individual before the person is 18 years of age. The movement disorder may begin with simple tics that progress to multiple complex tics, including respiratory and vocal ones. Vocal tics may begin as
15 grunting or barking noises and evolve into compulsive utterances. Coprolalia (involuntary scatologic utterances) occurs in 50% of patients. Severe tics and coprolalia may be physically and socially disabling. Tics tend to be more complex than myoclonus, but less flowing than choreic movements, from which they must be differentiated. The patient may voluntarily suppress them for seconds or minutes.

20 Currently simple tics are often treated with benzodiazepines. For simple and complex tics, Clonidine may be used. Long-term use of Clonidine does not cause tardive dyskinesia; its limiting adverse effect is hypotension. In more severe cases, antipsychotics, such as Haloperidol may be required, but side effects of dysphoria, parkinsonism, akathisia, and tardive dyskinesia may limit use of such antipsychotics.
25 There is a need for safe and effective methods for treating this syndrome.

Age-related macular degeneration (AMD) is a common eye disease of the macula which is a tiny area in the retina that helps produce sharp, central vision required for "straight ahead" activities that include reading and driving. Persons with
30 AMD lose their clear, central vision. AMD takes two forms: wet and dry. In dry AMD, there is a slow breakdown of light-sensing cells in the macula. There currently is no cure for dry AMD. In wet AMD, new, fragile blood vessels growing beneath the macula as dry AMD worsens and these vessels often leak blood and fluid to cause rapid damage to the macula quickly leading to the loss of central vision. Laser surgery

WO 03/018586

PCT/US02/21327

can treat some cases of wet AMD. Therefore, there is a need of a pharmaceutical agent to address AMD.

Glaucoma is within a group of diseases occurs from an increase in intraocular pressure causing pathological changes in the optical disk and negatively affects the field of vision. Medicaments to treat glaucoma either decrease the amount of fluid entering the eye or increase drainage of fluids from the eye in order to decrease intraocular pressure. However, current drugs have drawbacks such as not working over time or causing side effects so the eye-care professional has to either prescribe other drugs or modify the prescription of the drug being used. There is a need for safe and effective methods for treating problems manifesting into glaucoma.

Ischemic periods in glaucoma cause release of excitotoxic amino acids and stimulate inducible form of nitric oxide synthase (iNOS) leading to neurodegeneration. Alpha 7 nicotinic agonists may stimulate the release of inhibitory amino acids such as GABA which will dampen hyperexcitability. Alpha 7 nicotinic agonists are also directly neuroprotective on neuronal cell bodies. Thus alpha 7 nicotinic agonists have the potential to be neuroprotective in glaucoma.

Persons afflicted with pain often have what is referred to as the "terrible triad" of suffering from the pain, resulting in sleeplessness and sadness, all of which are hard on the afflicted individual and that individual's family. Pain can manifest itself in various forms, including, but not limited to, headaches of all severity, back pain, neurogenic, and pain from other ailments such as arthritis and cancer from its existence or from therapy to irradiate it. Pain can be either chronic (persistent pain for months or years) or acute (short-lived, immediate pain to inform the person of possible injury and need of treatment). Persons suffering from pain respond differently to individual therapies with varying degrees of success. There is a need for safe and effective methods for treating pain.

Finally, the compounds of the present invention may be used in combination therapy with typical and atypical anti-psychotic drugs (also called an anti-psychotic agent). All compounds within the present invention are useful for and may also be used in combination with each other to prepare pharmaceutical compositions. Such combination therapy lowers the effective dose of the anti-psychotic drug and thereby reduces the side effects of the anti-psychotic drugs. Some typical anti-psychotic drugs

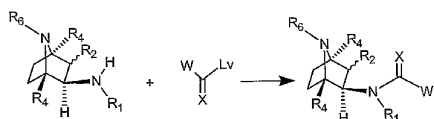
WO 03/018586

PCT/US02/21327

that may be used in the practice of the invention include Haldol. Some atypical anti-psychotic drugs include Ziprasidone, Olanzapine, Risperidone, and Quetiapine.

Compounds of Formula I can be prepared as shown in Scheme 1. Starting materials can be prepared by procedures described below or by procedures that would be well known to one of ordinary skill in organic chemistry. The variables used in Scheme 1 are defined below or as in the claims. The key step in the preparation of this class of compounds is the coupling of *tert*-butyl (1*S*, 2*R*, 4*R*)-(+)-2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-7-carboxylate (Example 1) with the requisite acid chloride (Lv = Cl), mixed anhydride (e.g., Lv = diphenyl phosphoryl, bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinyl, or acyloxy of the general formula of O-C(O)-R_{Lv}, where R_{Lv} includes phenyl or *t*-butyl), ester (e.g., Lv = alkyl, aryl, or electron deficient aryl), or carboxylic acid (Lv = OH) in the presence of an activating agent. Suitable activating reagents are well known in the art, for examples see Kiso, Y., Yajima, H. "Peptides" pp. 39-91, San Diego, CA, Academic Press, (1995), and include, but are not limited to, agents such as carbodiimides, phosphonium and uronium salts (such as uronium salt HATU).

Scheme 1



Preferably, *tert*-butyl (1*S*, 2*R*, 4*R*)-(+)-2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-7-carboxylate can be coupled to the acid in the presence of an appropriate base, such as DIEA, and a uronium salt, such as HATU, in an aprotic medium, such as DMF, to give the desired amides. Alternatively, the acid is converted into a mixed anhydride by treatment with bis (2-oxo-3-oxazolidinyl) phosphinic chloride in the presence of TEA with CH₂Cl₂ or CHCl₃ as the solvent. The resulting anhydride solution is directly reacted with *tert*-butyl (1*S*, 2*R*, 4*R*)-(+)-2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-7-carboxylate added neat or using CH₂Cl₂ or CHCl₃ as solvent. Furthermore, condensation of the amine with an ester (W-C(O)-O-alkyl or W-C(O)-O-(electron-deficient aryl)) in an alcoholic solvent such as ethanol at an elevated temperature will yield desired amides.

WO 03/018586

PCT/US02/21327

Treatment of the carboxamide with a sulfurating agent such as Lawesson's Reagent (2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetane-2,4-disulfide) in, for instance, dioxane at an appropriate temperature provides the corresponding thioamide, e.g., X in formula I is S. See Lawesson et. al. in *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 229 (1978)),
 5 or P₄S₁₀ (see *Chem. Rev.*, 45 (1961)). Alternatively, one can react a dithiocarboxylic ester with the corresponding azbicyclo moiety to form the same thioamide.

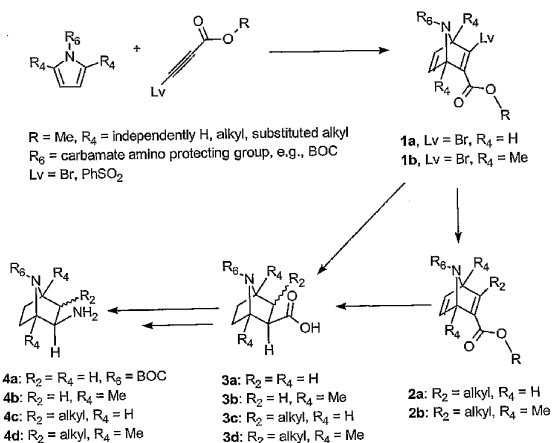
There are various methods for the construction of the optionally substituted 7-azabicyclo[2.2.1]heptane ring system. For example, the independent work of Trudell (R₄ = H, Zhang, C., Trudell, M.L., *J. Org. Chem.*, 61, 7189-7191, 1996), and Schultz
 10 (R₄ = Me, Schultz, A.G., Shen, M.S., *Tetrahedron Lett.*, 22, 3347-3350, 1981) describes the utility of a Diels-Alder approach toward preparing this ring system with functionality suitable for further elaboration to the desired 2-amino-7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane (Scheme 2). For instance, Trudell reports (Zhang, C., Trudell, M.L., *Tetrahedron*, 54, 8349-8354, 1998) that Diels-Alder adduct **1a** (where R₆ =
 15 methylcarbamate, R₄ = H, and Lv = Br) could readily be functionalized at C-3 via reaction with organocopper species to introduce the substituent R₂ in **2a,b**. Likewise, hydrogenolysis of adduct **1a,b** or **2a,b** followed by isomerization of the *endo* products as described by Singh (Singh, S., Basmadjian, G.P., *Tetrahedron Lett.*, 38, 6829-6830, 1997) could provide access to the required *exo* acid **3a-d**. Treatment of **3** with
 20 diphenylphosphoryl azide in the presence of a tertiary amine base (e.g., Et₃N) in a suitable solvent such as toluene, followed by warming of the intermediate acylazide in the presence of a suitable alcohol (e.g., benzyl alcohol) would effect the well-known Curtius rearrangement to provide a differentially protected *bis* carbamate which could be cleaved under typical hydrogenolysis conditions (e.g., 10% Pd/C, EtOH, H₂,
 25 ambient to 50 psi) to give the desired amine **4**. Alternatively, the differentially protected *bis* carbamate might provide an attractive point of intervention for the chromatographic resolution of the individual 2-*exo* isomers prior to cleavage to amine **4**.

30

Scheme 2

WO 03/018586

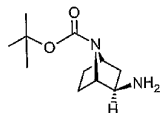
PCT/US02/21327



In the case where $R_6 = \text{tert-butyloxycarbonyl}$, deprotection of the 7-aza group can be conveniently accomplished under acidic conditions in a suitable solvent such as methanol. After deprotection, the secondary amine may be functionalized with alkyl and substituted alkyl via reductive amination or alkylative procedures.

It will be apparent to those skilled in the art that the requisite carboxylic acids can be obtained through synthesis via literature procedures or through the slight modification thereof.

Preparation of *tert*-butyl (1*S*, 2*R*, 4*R*)-2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-7-carboxylate:



Preparation of methyl-3-bromo-propiolate:

Methyl propiolate (52 ml, 0.583 mol) is combined with recrystallized *N*-bromo-succinimide (120 g, 0.674 mol) in 1,700 ml acetone under nitrogen. The

WO 03/018586

PCT/US02/21327

solution is treated with silver nitrate (9.9 g, 0.0583 mol) neat in a single lot and the reaction is stirred 6 h at RT. The acetone is removed under reduced pressure (25°C, bath temperature) to provide a gray slurry. The slurry is washed with 2 x 200 ml hexane, the gray solid is removed by filtration, and the filtrate is concentrated *in vacuo* to provide 95 g of a pale yellow oily residue. The crude material is distilled via short path under reduced pressure (65°C, about 25 mm Hg) into a dry ice/acetone cooled receiver to give 83.7 g (88%) of methyl-3-bromo-propionate as a pale yellow oil. Anal. calc'd for C₄H₃BrO₂: C, 29.48; H, 1.86. Found: C, 29.09; H, 1.97.

Preparation of 7-*tert*-butyl 2-methyl 3-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,7-dicarboxylate.

Methyl-3-bromo-propionate (83.7 g, 0.513 mol) is added to *N*-*t*-butoxy-pyrrole (430 ml, 2.57 mol) under nitrogen. The dark mixture is warmed in a 90 °C bath for 30 h, is cooled, and the bulk of the excess *N*-*t*-butoxy-pyrrole is removed *in vacuo* using a dry ice/acetone condenser. The dark oily residue is chromatographed over 1 kg silica gel (230-400 mesh) eluting with 0-15% EtOAc/hexane. The appropriate fractions are combined and concentrated to afford 97 g (57%) of 7-*tert*-butyl 2-methyl 3-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,7-dicarboxylate as a dark yellow oil. HRMS (FAB) calc'd for C₁₃H₁₆BrNO₄+H: 330.0341, found 330.0335 (M+H)⁺.

Preparation of (+/-) *endo*-7-*tert*-butyl 2-methyl 7-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,7-dicarboxylate.

7-*tert*-Butyl 2-methyl 3-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,7-dicarboxylate (97 g, 0.294 mol) is added to 10% Pd/C (6.8g) in 900 ml absolute EtOH in a PARR bottle. The suspension is diluted with a solution of NaHCO₃ (25 g, 0.301 mol) in 250 ml water and the mixture is hydrogenated at 50 PSI for 2.5 h. The catalyst is removed by filtration, is washed with fresh EtOH, and the filtrate is concentrated *in vacuo* to give a residue. The residue is partitioned between 1 x 200 ml saturated NaHCO₃ and CH₂Cl₂ (4 x 100 ml). The combined organic layer is dried over 1:1 anhydrous K₂CO₃/anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to afford 72.8 g (98%) of (+/-) *endo*-7-*tert*-butyl 2-methyl 7-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,7-dicarboxylate. MS (EI) for C₁₄H₂₂O₄, *m/z*: 255 (M)⁺.

WO 03/018586

PCT/US02/21327

Preparation of (+/-) *exo*-7-(*tert*-butoxycarbonyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid.

(+/-) *Endo*-7-*tert*-butyl 2-methyl 7-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,7-dicarboxylate
 5 (72.8 g, 0.285 mol) is dissolved in 1000 ml dry MeOH in a dried flask under nitrogen. The solution is treated with solid NaOMe (38.5 g, 0.713 mol) neat, in a single lot and the reaction is warmed to reflux for 4h. The mixture is cooled to 0°C, is treated with 400 ml water, and the reaction is stirred 1h as it warms to RT. The mixture is concentrated *in vacuo* to about 400 ml and the pH of the aqueous residue is adjusted
 10 to 4.5 with 12N HCl. The precipitate is collected and dried. The tan, slightly tacky solid is washed with 2 x 100 ml 60% ether in hexane and is dried to provide 47 g (68%) of (+/-) *exo*-7-(*tert*-butoxycarbonyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid as an off-white powder. HRMS (FAB) calc'd for C₁₂H₁₉NO₄+H: 242.1392, found 242.1390 (M+H)⁺.

15

Preparation of (+/-) *exo*-*tert*-butyl 2-[(benzyloxy)carbonyl]amino}-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-7-carboxylate.

(+/-) *Exo*-7-(*tert*-butoxycarbonyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid (103.9 g, 0.430 mol) is combined with TEA (60 ml, 0.430 mol) in 1200 ml dry
 20 toluene in a dry flask under nitrogen. The solution is treated drop-wise with diphenylphosphoryl azide (92.8 ml, 0.430 mol), and is allowed to stir for 20 min at RT. The mixture is treated with benzyl alcohol (47.9 ml, 0.463 mol), and the reaction is stirred overnight at 55°C. The mixture is cooled, is extracted successively with 2 x 500 ml 5% citric acid, 2 x 500 ml water, 2 x 500 ml saturated sodium bicarbonate, and
 25 500 ml saturated NaCl. The organic layer is dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to an amber oil. The crude material is chromatographed over 900 g silica gel (230-400 mesh), eluting with 10-30% EtOAc/hexane. The appropriate fractions are combined and concentrated to give 106 g (71%) of (+/-) *exo*-*tert*-butyl 2-[(benzyloxy)carbonyl]amino}-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-7-carboxylate as a pale oil.
 30 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29-1.60, 1.44, 1.62-2.01, 3.76-3.88, 4.10, 4.24, 5.10, 7.36 ppm.

Preparation of (+/-) *exo*-*tert*-butyl 2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-7-carboxylate.

WO 03/018586

PCT/US02/21327

(+/-) *Exo-tert*-Butyl 2-[[{(benzyloxy)carbonyl]amino}-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-7-carboxylate (1.5 g, 4.33 mmol) is combined with 10% Pd/C (150 mg) in 40 ml EtOH in a 250 ml Parr shaker bottle. The mixture is hydrogenated at 50 PSI for 1.5 h. The catalyst is removed by filtration and the filtrate is concentrated *in vacuo*. The crude material is chromatographed over 30 g silica gel (230-400 mesh), eluting with 7% MeOH/CH₂Cl₂ + 1% conc. NH₄OH. The appropriate fractions are combined and concentrated to provide 606 mg (66%) of (+/-) *exo-tert*-butyl 2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-7-carboxylate. HRMS (FAB) calcd for C₁₁H₂₀N₂O₄+H: 213.1603, found 213.1580 (M+H)⁺. This racemic mixture will be referenced as (+/-)-7-aza-[2.2.1]-Amine.

Resolution of racemic carboxylate mixture:

The isolated (+/-) *exo-tert*-butyl 2-[[{(benzyloxy)carbonyl]amino}-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-7-carboxylate is resolved via preparative chiral HPLC (50x500 mm Chiralcel OJ column, 30 deg. C, 70 mL/min. 10/90 (v/v) isopropanol/heptane). The resolution affords 40 g of *tert*-butyl (1*S*, 2*R*, 4*R*)-(+)-2[[{(benzyloxy)carbonyl]amino}-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-7-carboxylate and 42 g of *tert*-butyl-(1*R*, 2*S*, 4*S*)-(-)-2[[{(benzyloxy)carbonyl]amino}-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-7-carboxylate.

The 2*R* enantiomer is triturated with 40 ml ether followed by 40 ml hexane (to remove lingering diastereo and enantiomeric impurities) and is dried to afford 30 g (56%) of purified *tert*-butyl (1*S*, 2*R*, 4*R*)-(+)-2[[{(benzyloxy)carbonyl]amino}-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-7-carboxylate with 99% enantiomeric excess. MS (EI) for C₁₉H₂₆N₂O₄, *m/z*: 346 (M)⁺. [α]_D²⁵ = 22, (c 0.42, chloroform).

The 2*S* enantiomer is triturated with 40 ml ether followed by 40 ml hexane to give 35 g (66%) of purified *tert*-butyl (1*R*, 2*S*, 4*S*)-(-)-2[[{(benzyloxy)carbonyl]amino}-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-7-carboxylate with 99% enantiomeric excess. MS (EI) for C₁₉H₂₆N₂O₄, *m/z*: 346 (M)⁺. [α]_D²⁵ = -23, (c 0.39, chloroform).

Preparation of *tert*-butyl-(1*S*, 2*R*, 4*R*)-(+)-2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-7-carboxylate ((2*R*)-7-aza-[2.2.1]-Amine).

tert-Butyl (1*S*, 2*R*, 4*R*)-(+)-2[[{(benzyloxy)carbonyl]amino}-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-7-carboxylate (9.5 g, 27.4 mmol) is combined with 950 mg

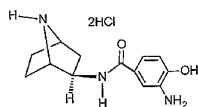
WO 03/018586

PCT/US02/21327

10% Pd/C in 75 ml absolute EtOH in a 500 ml Parr bottle. The reaction mixture is hydrogenated at 50 PSI for 3h, the catalyst is removed by filtration, and the filter cake is washed with MeOH. The filtrate is concentrated *in vacuo* to give 6.4 g of a residue. The crude material is chromatographed over 200 g silica gel (230-400 mesh) eluting with 7% CH₃OH/CHCl₃ containing 1% conc. NH₄OH. The appropriate fractions are combined and concentrated to give 5.61 g (96%) of *tert*-butyl-(1*S*, 2*R*, 4*R*)-(+)-2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-7-carboxylate as a pale oil. MS (EI) for C₁₁H₂₀N₂O₂, *m/z*: 212 (M)⁺. [α]_D²⁵ = 9, (*c* 0.67, CHCl₃). This compound will be referenced as (2*R*)-7-aza-[2.2.1]-Amine.

The following examples are provided as examples and are not intended to limit the scope of this invention to only those provided examples and named compounds. Also, the salts made in the examples are only exemplary and are not intended to limit the invention. Any pharmaceutically acceptable salt can be made by one of ordinary skill in the art. The invention includes the following examples in pure stereoisomeric form or as racemic mixtures.

Example 1: 3-Amino-N-[(1*S*, 2*R*, 4*R*)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-hydroxybenzamide dihydrochloride:



Coupling:

1,3-benzoxazole-5-carboxylic acid (179 mg, 1.1 mmol) is dissolved in CHCl₃ (5 ml) with TEA (0.15 ml, 1.1 mmol) and bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinic chloride (280 mg, 1.1 mmol) and stirred at rt for 0.5 h. (2*R*)-7-Aza-[2.2.1]-Amine (212 mg, 1.0 mmol) is dissolved in CHCl₃ (2 ml) and added drop-wise to the previous solution, stirring for 2 h at rt. The reaction is washed with saturated NaHCO₃ (1x10 ml), and the organic layer is dried over anhydrous K₂CO₃, filtered, and concentrated to an oil. The crude oil is chromatographed over 25 g slurry-packed silica, eluting with 40% EtOAc/hexane. The appropriate fractions are collected and concentrated to a yellow oil. The oil is dissolved in 1M HCl in MeOH (10 ml) and stirred overnight at

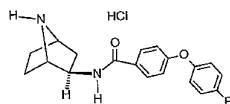
WO 03/018586

PCT/US02/21327

rt. The volatiles are removed *in vacuo* and the residue is treated with IPA (2 ml), forming a precipitate. The slurry is filtered, and the cake is washed with ether, affording 151 mg (46%) of Example 1 as a white solid. MS for $C_{13}H_{17}N_3O_2 \cdot 2HCl$ (EI) m/z : 247 (M)⁺.

5

Example 2: N-[(1S, 2R, 4R)-7-Azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-fluorophenoxy)benzamide hydrochloride:



Preparation of 4-(4-fluorophenoxy)benzoic acid:

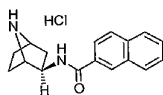
10 In a dry flask is placed 4-fluorobenzene boronic acid (2.11 g, 15.07 mmol, 2.00 equiv), methyl 4-hydroxybenzoate (1.15 g, 7.54 mmol, 1.00 equiv), copper(II) acetate (1.37 g, 7.54 mmol, 1.00 equiv), powdered molecular sieves (~2g), TEA (5.24 ml, 37.68 mmol, 5.00 equiv) and then CH_2Cl_2 (75 ml). Dry air is bubbled through the reaction mixture for 18h. The mixture is diluted with CH_2Cl_2 , loaded onto silica gel
15 and the product and biphenyl by-product eluted with EtOAc-heptane (1:9, 1L) through a pad of silica gel. The desired fractions are collected, and the solvent is removed *in vacuo* to provide 1.9 g of the methyl ester that contained 92% desired methyl ester by NMR (1.69 g, 91%). This methyl ester (1.84 g, 7.5 mmol, 1.0 equiv) is stirred with dioxane (15 ml) until dissolved. LiOH (1.0N(aq), 15.0 ml, 2.0 equiv) is then added,
20 and the reaction mixture is stirred for 18 h. HCl (1.0N, aqueous) is slowly added until pH<4. The resulting precipitate is collected by filtration, rinsed with water and dried at 60°C in a vacuum oven for three days to provide 1.57g (90% from ester) of a white solid. MS for $C_{13}H_9FO_3$ (EI) m/z : 232 (M)⁺.

Example 2 is obtained using the coupling methods described for Example 1,
25 making non-critical changes using 4-(4-fluorophenoxy)benzoic acid to obtain 87 mg (48%) of a white crystalline solid. MS for $C_{19}H_{19}FN_2O_2$, (ESI) m/z : 327 (M+H)⁺.

Example 3: N-[(1S,2R,4R)-7-Azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-2-naphthamide hydrochloride:

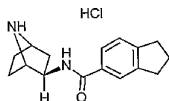
WO 03/018586

PCT/US02/21327



2-Naphthoic acid (129 mg, 0.75 mmol) is dissolved in DMF (5 ml) with DIEA (0.39 ml, 2.25 mmol) and (2R)-7-aza-[2.2.1]-Amine (175 mg, 0.83 mmol) and cooled to 0°C. HATU (285 mg, 0.75 mmol) is added portionwise and the reaction stirred overnight at rt allowing the ice bath to expire. Volatiles are removed *in vacuo*, and the crude material is chromatographed over 30 g slurry-packed silica, eluting with 35% EtOAc/hexane. The appropriate fractions are collected and concentrated. The residue is dissolved in 1M HCl in MeOH (5 ml) and stirred overnight. Slight heating is required at 50°C for 1 h. Volatiles are again removed *in vacuo*, and the residue is treated with IPA (3 ml). The resulting precipitate is isolated via filtration, rinsed with ether, and dried to afford 129 mg (57%) of Example 3. HRMS (FAB) calcd for C₁₇H₁₈N₂O+H: 267.1497, found 267.1499 (M+H)⁺.

Example 4: N-((1S,2R,4R)-7-Azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)indane-5-carboxamide hydrochloride:



Preparation of *tert*-Butyl (1S, 2R, 4R)-2-[(2,3-dihydro-1H-inden-5-ylcarbonyl)amino]-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-7-carboxylate and *tert*-butyl (1R,2S,4S)-2-[(2,3-dihydro-1H-inden-5-ylcarbonyl)amino]-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-7-carboxylate:

Indane-5-carboxylic acid (Feiser and Hershberg, *J. Med. Chem. Soc.*, **62**, 49-51, 1940) (649 mg, 4.0 mmol) is combined with DIEA (1.29 mL, 8.0 mmol) and (+/-) 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-amine (934 mg, 4.4 mmol) in DMF (20 mL), cooled to 0°C, is treated with HATU (1.52 g, 4.0 mmol) and is stirred for 4 h as the cooling bath expired. The mixture is concentrated to an amber oil (3.9 g) and chromatographed over 70 g slurry-packed silica gel, eluting with 25% EtOAc/hexane. The appropriate fractions are combined and concentrated to give a white foam (1.31 g). The material (1.3 g) is separated by preparative chiral HPLC utilizing a 5x50 cm Chiralpak AD column, 70 mL/min flow rate, 50% IPA/heptane mobile phase, 220 nm UV detection,

WO 03/018586

PCT/US02/21327

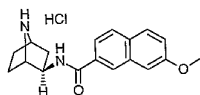
15 mL (650 mg) injections in IPA. Fraction A is collected from 14-19 min while Fraction B is collected from 21-29 min. The fractions are re-assayed as follows: 0.46x25 cm Chiralcel OD-H column, 0.5 mL/min. flow rate, 10% IPA/90% heptane mobile phase, 220 nm UV detection, 10 microliter injection. Fraction A elutes at 12.0 min (100% ee, 520 mg) while Fraction B elutes at 14.4 min (96.2% ee, 565 mg) under the assay conditions.

Fraction A is chromatographed over 20 g slurry-packed silica gel eluting with 30% EtOAc/hexane. The appropriate fractions are combined and concentrated to afford 479 mg (67%) of *tert*-butyl (1*S*, 2*R*, 4*R*)-2-[(2,3-dihydro-1*H*-inden-5-ylcarbonyl)amino]-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-7-carboxylate as a white solid. MS (EI) *m/z*: 356 (M^+).

Fraction B is chromatographed over 20 g slurry-packed silica gel eluting with 25% EtOAc/hexane. The appropriate fractions are combined and concentrated to afford 495 mg (69%) of *tert*-butyl (1*R*, 2*S*, 4*S*)-2-[(2,3-dihydro-1*H*-inden-5-ylcarbonyl)amino]-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-7-carboxylate as a white solid. HRMS (FAB) calcd for $C_{21}H_{28}N_2O_3 + H$: 357.2178, found 357.2184 (M^+H)⁺.

tert-Butyl (1*S*, 2*R*, 4*R*)-2-[(2,3-dihydro-1*H*-inden-5-ylcarbonyl)amino]-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-7-carboxylate (459 mg, 1.29 mmol) is dissolved in MeOH (20 mL), treated with 3 N methanolic HCl (4.5 mL) and stirred for 16 h at rt then heated to 50°C for 7 h. The mixture is concentrated to dryness, dissolved in MeOH (0.5 mL), treated with IPA (1 mL) then diethyl ether (5 mL) until turbid. The solid is filtered under nitrogen and dried in a vacuum oven at 50°C to afford 265 mg (70%) of Example 4. MS (EI) *m/z*: 256 (M^+). $[\alpha]_D^{25} = -5$, water ($c = 0.66$).

Example 5: N-[(1*S*, 2*R*, 4*R*)-7-Azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-methoxy-2-naphthamide hydrochloride:



2-Cyano-7-methoxynaphthalene (501mg, 2.74mmol) (Kehr, Christiane, et al. *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 892-896; or Tschaen, D.M., et al. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 887-890) is suspended in 95% EtOH (5mL). KOH (503mg, 9.0mmol) is added, and the resulting mixture is heated at reflux for 24 hours. The reaction is allowed to

WO 03/018586

PCT/US02/21327

cool and then diluted with water (5mL). Concentrated HCl is added until a pH of <2 is reached. The resulting precipitate is filtered, washed with water and dried at 70 °C under vacuum to yield 7-methoxy-2-naphthoic acid as a white solid (540mg, 98%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.89, 7.29, 7.53, 7.81, 7.91, 7.92, 8.50, 13.01

- 5 7-Methoxy-2-naphthoic acid is coupled and with (2R)-7-aza-[2.2.1]-Amine and deprotected as described in Example 3 with non-critical changes to afford 247 mg (100%) of Example 5 as a white solid.

Materials and Methods for Determining $\alpha 7$ nAChR Agonist Activity

10

Cell-based Assay for Measuring the EC₅₀ of $\alpha 7$ nAChR Agonists

Construction and expression of the $\alpha 7$ -5HT₃ receptor:

- The cDNA encoding the N-terminal 201 amino acids from the human $\alpha 7$ nAChR that contain the ligand binding domain of the ion channel was fused to the cDNA encoding the pore forming region of the mouse 5HT₃ receptor as described by Eisele JL, et al., Chimaeric nicotinic-serotonergic receptor combines distinct ligand binding and channel specificities, Nature (1993), Dec. 2;366(6454):479-83, and modified by Groppi, et al., WO 00/73431. The chimeric $\alpha 7$ -5HT₃ ion channel was inserted into pGS175 and pGS179 which contain the resistance genes for G-418 and hygromycin B, respectively. Both plasmids were simultaneously transfected into SH-EP1 cells and cell lines were selected that were resistant to both G-418 and hygromycin B. Cell lines expressing the chimeric ion channel were identified by their ability to bind fluorescent α -bungarotoxin on their cell surface. The cells with the highest amount of fluorescent α -bungarotoxin binding were isolated using a Fluorescent Activated Cell Sorter (FACS). Cell lines that stably expressed the chimeric $\alpha 7$ -5HT₃ were identified by measuring fluorescent α -bungarotoxin binding after growing the cells in minimal essential medium containing nonessential amino acids supplemented with 10% fetal bovine serum, L-glutamine, 100 units/ml penicillin/streptomycin, 250 ng/mg fungizone, 400 μ g/ml hygromycin B, and 400 μ g/ml G-418 at 37° C with 6% CO₂ in a standard mammalian cell incubator for at least 4 weeks in continuous culture.
- 15
20
25
30

WO 03/018586

PCT/US02/21327

Assay of the activity of the chimeric $\alpha 7$ -5HT₃ receptor

To assay the activity of the $\alpha 7$ -5HT₃ ion channel, cells expressing the channel were plated into each well of either a 96 or 384 well dish (Corning #3614) and grown to confluence prior to assay. On the day of the assay, the cells were loaded with a 1:1 mixture of 2 mM Calcium Green 1, AM (Molecular Probes) dissolved in anhydrous DMSO and 20% pluronic F-127 (Molecular Probes). This solution was added directly to the growth media of each well to achieve a final concentration 2 μ M. The cells were incubated with the dye for 60 min at 37° C and then washed with a modified version of Earle's balanced salt solution (MMEBSS) as described in WO 00/73431.

The ion conditions of the MMEBSS was adjusted to maximize the flux of calcium ion through the chimeric $\alpha 7$ -5HT₃ ion channel as described in WO 00/73431. The activity of compounds on the chimeric $\alpha 7$ -5HT₃ ion channel was analyzed on FLIPR. The instrument was set up with an excitation wavelength of 488 nanometers using 500 milliwatts of power. Fluorescent emission was measured above 525 nanometers with an appropriate F-stop to maintain a maximal signal to noise ratio. Agonist activity of each compound was measured by directly adding the compound to cells expressing the chimeric $\alpha 7$ -5HT₃ ion channel and measuring the resulting increase in intracellular calcium that is caused by the agonist-induced activation of the chimeric ion channel. The assay is quantitative such that concentration-dependent increase in intracellular calcium is measured as concentration-dependent change in Calcium Green fluorescence. The effective concentration needed for a compound to cause a 50% maximal increase in intracellular calcium is termed the EC₅₀. The examples of the present invention have EC₅₀ values from about 285 nM to about 32,600 nM.

25 Binding Constants:

Another way for measuring $\alpha 7$ nAChR agonist activity is to determine binding constants of a potential agonist in a competition binding assay. For $\alpha 7$ nAChR agonists, there is good correlation between functional EC₅₀ values using the chimeric $\alpha 7$ -5HT₃ ion channel as a drug target and binding affinity of compounds to the endogenous $\alpha 7$ nAChR.

Membrane Preparation.

WO 03/018586

PCT/US02/21327

Male Sprague-Dawley rats (300-350g) are sacrificed by decapitation and the brains (whole brain minus cerebellum) are dissected quickly, weighed and homogenized in 9 volumes/g wet weight of ice-cold 0.32 M sucrose using a rotating pestle on setting 50 (10 up and down strokes). The homogenate is centrifuged at 1,000 x g for 10 minutes at 4 °C. The supernatant is collected and centrifuged at 20,000 x g for 20 minutes at 4 °C. The resulting pellet is resuspended to a protein concentration of 1 - 8 mg/mL. Aliquots of 5 mL homogenate are frozen at -80 °C until needed for the assay. On the day of the assay, aliquots are thawed at rt and diluted with Krebs' - 20 mM Hepes buffer pH 7.0 (at rt) containing 4.16 mM NaHCO₃, 0.44 mM KH₂PO₄, 127 mM NaCl, 5.36 mM KCl, 1.26 mM CaCl₂, and 0.98 mM MgCl₂, so that 25 - 150 µg protein are added per test tube. Proteins are determined by the Bradford method (Bradford, M.M., *Anal. Biochem.*, 72, 248-254, 1976) using bovine serum albumin as the standard.

15 Binding Assay.

For saturation studies, 0.4 mL homogenate are added to test tubes containing buffer and various concentrations of radioligand, and are incubated in a final volume of 0.5 mL for 1 hour at 25 °C. Nonspecific binding was determined in tissues incubated in parallel in the presence of 0.05 mls MLA for a final concentration of 1 µM, added before the radioligand. In competition studies, drugs are added in increasing concentrations to the test tubes before addition of 0.05 mls [³H]-MLA for a final concentration 3.0 to 4.0 nM. The incubations are terminated by rapid vacuum filtration through Whatman GF/B glass filter paper mounted on a 48 well Brandel cell harvester. Filters are pre-soaked in 50 mM Tris HCl pH 7.0 - 0.05 % polyethylenimine. The filters are rapidly washed two times with 5 mL aliquots of cold 0.9% saline and then counted for radioactivity by liquid scintillation spectrometry.

Data Analysis.

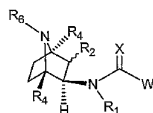
In competition binding studies, the inhibition constant (K_i) was calculated from the concentration dependent inhibition of [³H]-MLA binding obtained from non-linear regression fitting program according to the Cheng-Prusoff equation (Cheng, Y.C. and Prusoff, W.H., *Biochem. Pharmacol.*, 22, p. 3099-3108, 1973). Hill coefficients were obtained using non-linear regression (GraphPad Prism sigmoidal dose-response with variable slope).

WO 03/018586

PCT/US02/21327

What is claimed:

1. A compound of formula I:



Formula I

- 5 wherein the stereochemistry of the 7-azabicyclo[2.2.1]heptane ring is 1*S*, 4*R* and the nitrogen substituent at the C-2 carbon has the *exo* orientation and is *R*;
 X is O or S;
 W is -Q, -C=C-Q, or -C≡C-Q;
 Q is aryl wherein the aryl can have a bond to the core molecule at any position
 10 where valency allows provided that there is only one said bond to the core molecule, or a group of formula II



Formula II

- wherein the phenyl ring of formula II is optionally substituted with 1-4 substituents
 15 independently selected from F, Cl, Br, I, R₃, or a bond to the core molecule at any position where valency allows, provided that there is only one said bond to the core molecule;

- Z is -C(R_Z)₂-C(R_Z)₂-C(R_Z)₂-, -C(R_Z)=C(R_Z)-C(R_Z)₂-,
 -C(R_Z)₂-C(R_Z)₂-C(R_Z)₂-C(R_Z)₂-, -C(R_Z)=C(R_Z)-C(R_Z)₂-C(R_Z)₂-, or
 20 -C(R_Z)₂-C(R_Z)=C(R_Z)-C(R_Z)₂-;

R_Z is H, R₃, or a bond to the core molecule at any position where valency allows, provided that there is only one said bond to the core molecule;

R₁ is H, alkyl, cycloalkyl, halogenated alkyl, or aryl;

R₂ is H, alkyl, halogenated alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, or aryl;

- 25 Each R₃ is independently alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, halogenated alkyl, halogenated alkenyl, halogenated alkynyl, halogenated cycloalkyl, halogenated heterocycloalkyl, substituted alkyl, substituted alkenyl, substituted alkynyl, substituted cycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, lactam heterocycloalkyl, R₇, R₉, -OR₈, -SR₈, -S(O)₂R₈, -S(O)R₈, -OS(O)₂R₈, F, Cl, Br, I, -N(R₈)₂, -C(O)R₈,

WO 03/018586

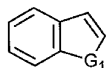
PCT/US02/21327

-C(S)R₈, -C(O)OR₈, -CN, -C(O)N(R₈)₂, -NR₈C(O)R₈, -S(O)₂N(R₈)₂, -NR₈S(O)₂R₈,
 -NO₂, -N(R₈)C(O)N(R₈)₂, phenyl optionally substituted with 1-4 substituents
 independently selected from F, Cl, Br, I, R₁₃, and R₁₅, or naphthyl optionally
 substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, R₁₃, and
 5 R₁₅, or optionally two R₃ groups bound to the same carbon atom together form =O or
 =S;

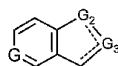
Each R₄ is independently H, alkyl, or substituted alkyl;

R₆ is H, alkyl, an amino protecting group, or an alkyl group having 1-3
 substituents selected from F, Cl, Br, I, -OH, -CN, -NH₂, -NH(alkyl), or -N(alkyl)₂;

10 R₇ is 5-membered heteroaromatic mono-cyclic moieties containing within the
 ring 1-3 heteroatoms independently selected from the group consisting of =N-,
 -N(R₂₀)-, -O-, and -S-, and having 0-1 substituent selected from R₁₇ and further having
 0-3 substituents independently selected from F, Cl, Br, or I, or R₇ is 9-membered
 fused-ring moieties having a 6-membered ring fused to a 5-membered ring including
 15 the formula



wherein G₁ is O, S or NR₂₀,



wherein G is C(R₁₄) or N, and each G₂ and G₃ are independently selected from
 20 C(R₁₄)₂, C(R₁₄), O, S, N, and N(R₂₀), provided that both G₂ and G₃ are not
 simultaneously O or S, or



wherein G is C(R₁₄) or N, and each G₂ and G₃ are independently selected from
 C(R₁₄)₂, C(R₁₄), O, S, N, and N(R₂₀), each 9-membered bicyclic ring having 0-1
 25 substituent selected from R₁₇ and 0-3 substituents independently selected from F, Cl,
 Br, or I, wherein the R₇ moiety attaches to other substituents as defined in formula I at
 any position on either ring as valency allows;

WO 03/018586

PCT/US02/21327

Each R₈ is independently H, alkyl, halogenated alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, halogenated cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocycloalkyl, halogenated heterocycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, R₇, R₉, phenyl optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, R₁₃, and R₁₅, or naphthyl optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, R₁₃, and R₁₅;

R₉ is 6-membered heteroaromatic mono-cyclic moieties containing within the ring 1-3 heteroatoms selected from =N- and having 0-1 substituent selected from R₁₇ and 0-3 substituent(s) independently selected from F, Cl, Br, or I, or R₉ is 10-membered heteroaromatic bi-cyclic moieties containing within one or both rings 1-3 heteroatoms selected from =N-, including, but not limited to, quinolinyl or isoquinolinyl, each 10-membered fused-ring moiety having 0-1 substituent selected from R₁₇ and 0-3 substituent(s) independently selected from F, Cl, Br, or I, wherein the R₉ moiety attaches to other substituents as defined in formula I at any position on either ring as valency allows;

Each R₁₀ is independently H, alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, R₇, R₉, alkyl substituted with 1 substituent selected from R₁₃, cycloalkyl substituted with 1 substituent selected from R₁₃, heterocycloalkyl substituted with 1 substituent selected from R₁₃, halogenated alkyl, halogenated cycloalkyl, halogenated heterocycloalkyl, or phenyl optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, R₁₃, and R₁₅;

Each R₁₁ is independently H, alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, halogenated alkyl, halogenated cycloalkyl, or halogenated heterocycloalkyl;

R₁₂ is alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, halogenated alkyl, halogenated cycloalkyl, halogenated heterocycloalkyl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, -OR₁₁, -SR₁₁, -S(O)R₁₁, -S(O)₂R₁₁, -OS(O)₂R₁₁, -NR₁₁R₁₁, -C(O)R₁₁, -C(S)R₁₁, -C(O)OR₁₁, -NO₂, -CN, -C(O)N(R₁₁)₂, -NR₁₁C(O)R₁₁, -NR₁₁C(O)N(R₁₁)₂, -S(O)₂N(R₁₁)₂, or -NR₁₁S(O)₂R₁₁;

R₁₃ is -OR₁₁, -SR₁₁, -SOR₁₁, -SO₂R₁₁, -OSO₂R₁₁, -N(R₁₁)₂, -C(O)R₁₁, -C(O)OR₁₁, -C(S)R₁₁, -C(O)N(R₁₁)₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -NR₁₁C(O)R₁₁, -NR₁₁C(O)N(R₁₁)₂, -S(O)₂N(R₁₁)₂, or -NR₁₁S(O)₂R₁₁;

R₁₄ is H or R₁₉;

R₁₅ is lactam heterocycloalkyl, R₇, R₉, or R₁₉;

WO 03/018586

PCT/US02/21327

Each R_{16} is independently H, alkyl, cycloalkyl, halogenated alkyl, or halogenated cycloalkyl;

R_{17} is alkyl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl, each optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, $-OR_{16}$, $-SR_{16}$, $-S(O)_2R_{16}$,

- 5 $-S(O)R_{16}$, $-OS(O)_2R_{16}$, $-N(R_{16})_2$, $-C(O)R_{16}$, $-C(S)R_{16}$, $-C(O)OR_{16}$, $-NO_2$, $-C(O)N(R_{16})_2$, $-CN$, $-NR_{16}C(O)R_{16}$, $-NR_{16}C(O)N(R_{16})_2$, $-S(O)_2N(R_{16})_2$, and $-NR_{16}S(O)_2R_{16}$, and the cycloalkyl and heterocycloalkyl also being further optionally substituted with $=O$ or $=S$;

- 10 R_{19} is alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, phenyl, or naphthyl, each optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, $-OR_{16}$, $-SR_{16}$, $-S(O)_2R_{16}$, $-S(O)R_{16}$, $-OS(O)_2R_{16}$, $-N(R_{16})_2$, $-C(O)R_{16}$, $-C(S)R_{16}$, $-C(O)OR_{16}$, $-NO_2$, $-C(O)N(R_{16})_2$, $-CN$, $-NR_{16}C(O)R_{16}$, $-NR_{16}C(O)N(R_{16})_2$, $-S(O)_2N(R_{16})_2$, or $-NR_{16}S(O)_2R_{16}$, and the cycloalkyl and heterocycloalkyl also being further optionally substituted with $=O$ or $=S$;

- 15 R_{20} is H, alkyl, halogenated alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, halogenated cycloalkyl, substituted cycloalkyl, phenyl, $-SO_2R_8$, or phenyl having 1 substituent selected from R_{12} and further having 0-3 substituents independently selected from F, Cl, Br, or I;

or pharmaceutically acceptable salt thereof.

20

2. The compound of claim 1, wherein X is O.
3. The compound of claim 2, wherein R_1 is H, alkyl, or cycloalkyl, and wherein R_2 is H, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, halogenated alkyl, or aryl.
4. The compound of claim 3, wherein Q is aryl.

25

5. The compound of claim 4, wherein each R_4 is independently H, lower alkyl, or substituted lower alkyl.

6. The compound according to claim 5, wherein R_6 is an amino protecting group.

30

7. The compound according to claim 5, wherein R_6 is H, or lower alkyl optionally substituted with up to 3 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, $-OH$,

WO 03/018586

PCT/US02/21327

-CN, -NH₂, -NH(alkyl), or -N(alkyl)₂.

8. The compound of claim 9, wherein R₁ is H or lower alkyl, and wherein R₂ is H or lower alkyl.

5

9. The compound of claim 8, wherein at least one R₄ is H and one R₄ is H or lower alkyl optionally substituted with 1 substituent selected from -CN, -NO₂, -OR₁₀, -SR₁₀, -S(O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -OS(O)₂R₁₀, -NR₁₀R₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(S)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₀, -NR₁₀C(O)R₁₀, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₀, -S(O)₂NR₁₀R₁₀, -NR₁₀S(O)₂R₁₀, or phenyl optionally substituted with up to 4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, R₁₃, and R₁₅, provided that when said lower alkyl is optionally substituted, said lower alkyl can be further optionally substituted with up to 3 substituents independently selected from F, Cl, Br, and I, and further provided that R₁₀ is H, lower alkyl, or halogenated lower alkyl.

15

10. The compound according to claim 9, wherein R₁, R₂, and each R₄ are H.

11. The compound according to claim 10, wherein aryl is substituted phenyl.

12. The compound according to claim 11, wherein the compound is

20 3-amino-N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-hydroxybenzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-fluorophenoxy)benzamide; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. The compound according to claim 11, wherein the compound is

25 N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-hydroxyphenoxy)benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetamidophenoxy)benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-phenoxybenzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-benzylbenzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(phenylsulfanyl)benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-3-phenoxybenzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-benzoylbenzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-fluorophenoxy)benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-fluorophenoxy)benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-

WO 03/018586

PCT/US02/21327

- azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-chlorophenoxy)benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-chlorophenoxy)benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-chlorophenoxy)benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methoxyphenoxy)benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-methoxyphenoxy)benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methoxyphenoxy)benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-chlorophenylsulfanyl)benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-chlorophenylsulfanyl)benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-chlorophenylsulfanyl)benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methoxyphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-methoxyphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methoxyphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-phenoxybenzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-aminophenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-aminophenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-aminophenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methanesulfonylamino-phenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-methanesulfonylamino-phenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methanesulfonylamino-phenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetoxyphenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-acetoxyphenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetoxyphenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetylphenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-acetylphenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetylphenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-carbamoylphenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-carbamoylphenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-carbamoylphenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-cyanophenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-cyanophenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-cyanophenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-sulfamoylphenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-

WO 03/018586

PCT/US02/21327

azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-sulfamoylphenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-sulfamoylphenoxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(thiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methylthiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chlorothiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxythiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethylthiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylthiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetaminothiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyanothiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-thiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methylthiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-chlorothiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methoxythiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-trifluoromethylthiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetylthiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetaminothiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-cyanothiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-morpholin-4-yl-thiophen-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(furan-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methylfuran-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chlorofuran-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxyfuran-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethylfuran-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylfuran-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetaminofuran-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyanofuran-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-furan-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methylfuran-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-chlorofuran-2-yloxy)-benzamide;

WO 03/018586

PCT/US02/21327

- N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methoxyfuran-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-trifluoromethylfuran-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetylfuran-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetaminofuran-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-cyanofuran-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-morpholin-4-yl-furan-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methyloxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chlorooxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxyoxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethyloxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetyloxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetaminooxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyanooxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-oxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(oxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methyloxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-chlorooxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methoxyoxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-trifluoromethyloxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetyloxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetaminooxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-cyanooxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-morpholin-4-yl-oxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(oxazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methyloxazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-chlorooxazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methoxyoxazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-trifluoromethyloxazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetyloxazol-5-

WO 03/018586

PCT/US02/21327

- yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-
 acetaminooxazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-
 yl]-4-(2-cyanooxazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-
 2-yl]-4-(2-morpholin-4-yl-oxazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
 5 azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(thiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
 azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methylthiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R,
 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chlorothiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S,
 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxythiazol-2-yloxy)-benzamide; N-
 [(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethylthiazol-2-yloxy)-
 10 benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylthiazol-2-
 yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-
 acetaminothiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-
 yl]-4-(5-cyanothiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-
 2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-thiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
 15 azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(thiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
 azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methylthiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R,
 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-chlorothiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S,
 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methoxythiazol-2-yloxy)-benzamide; N-
 [(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-trifluoromethylthiazol-2-yloxy)-
 20 benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetylthiazol-2-
 yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-
 acetaminothiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-
 yl]-4-(4-cyanothiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-
 2-yl]-4-(4-morpholin-4-yl-thiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
 25 azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(thiazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
 azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methylthiazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R,
 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-chlorothiazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S,
 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methoxythiazol-5-yloxy)-benzamide; N-
 [(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-trifluoromethylthiazol-5-yloxy)-
 30 benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetylthiazol-5-
 yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-
 acetaminothiazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-
 yl]-4-(2-cyanothiazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-

WO 03/018586

PCT/US02/21327

- 2-yl]-4-(2-morpholin-4-yl-thiazol-5-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-[(1,3,4)oxadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methyl[1,3,4]oxadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chloro[1,3,4]oxadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxy[1,3,4]oxadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethyl[1,3,4]oxadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetyl[1,3,4]oxadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetamino[1,3,4]oxadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyano[1,3,4]oxadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-[(1,3,4)thiadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methyl[1,3,4]thiadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chloro[1,3,4]thiadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxy[1,3,4]thiadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethyl[1,3,4]thiadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetyl[1,3,4]thiadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetamino[1,3,4]thiadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyano[1,3,4]thiadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-[1,3,4]thiadiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-aminophenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-aminophenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-aminophenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methanesulfonylamino-phenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-methanesulfonylamino-phenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methanesulfonylamino-phenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetoxypheylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-

WO 03/018586

PCT/US02/21327

(3-acetoxyphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetoxyphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetylphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-acetylphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetylphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-carbamoylphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-carbamoylphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-carbamoylphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-cyanophenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-cyanophenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-cyanophenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-sulfamoylphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-sulfamoylphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-sulfamoylphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-hydroxyphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-hydroxyphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-hydroxyphenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetamidophenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-acetamidophenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetamidophenylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(thiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methylthiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chlorothiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxythiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethylthiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylthiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetaminothiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyanothiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-ylthiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-

WO 03/018586

PCT/US02/21327

- azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methylthiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-chlorothiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methoxythiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-trifluoromethylthiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetylthiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetaminothiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-cyanothiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-morpholin-4-yl-thiophen-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(furan-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methylfuran-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chlorofuran-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxyfuran-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethylfuran-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylfuran-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetaminofuran-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyanofuran-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-furan-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methylfuran-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-chlorofuran-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methoxyfuran-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-trifluoromethylfuran-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetylfuran-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetaminofuran-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-cyanofuran-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-morpholin-4-yl-furan-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(oxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methyloxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chlorooxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-

WO 03/018586

PCT/US02/21327

[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxyoxazol-2-ylsulfanyl)-
 benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-
 trifluoromethyloxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
 azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetyloxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R,
 5 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetaminooxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-
 [(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyanooxazol-2-ylsulfanyl)-
 benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-
 oxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-
 (oxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-
 10 (4-methyloxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-
 2-yl]-4-(4-chlorooxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
 azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methoxyoxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S,
 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-trifluoromethyloxazol-2-ylsulfanyl)-
 benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetyloxazol-2-
 15 ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-
 acetaminooxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-
 2-yl]-4-(4-cyanooxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
 azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-morpholin-4-yl-oxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-
 [(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(oxazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-
 20 [(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methyloxazol-5-ylsulfanyl)-
 benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-chlorooxazol-5-
 ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-
 methoxyoxazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-
 yyl]-4-(2-trifluoromethyloxazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
 25 azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetyloxazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R,
 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetaminooxazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-
 [(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-cyanooxazol-5-ylsulfanyl)-
 benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-morpholin-4-yl-
 oxazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-
 30 (thiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-
 (5-methylthiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-
 2-yl]-4-(5-chlorothiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
 azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxythiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S,

WO 03/018586

PCT/US02/21327

- 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethylthiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylthiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetaminothiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyanothiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-thiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(thiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methylthiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-chlorothiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methoxythiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-trifluoromethylthiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetylthiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetaminothiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-cyanothiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-morpholin-4-yl-thiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(thiazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methylthiazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-chlorothiazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methoxythiazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-trifluoromethylthiazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetylthiazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetaminothiazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-cyanothiazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-morpholin-4-yl-thiazol-5-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-([1,3,4]oxadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methyl[1,3,4]oxadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chloro[1,3,4]oxadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxy[1,3,4]oxadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-

WO 03/018586

PCT/US02/21327

- trifluoromethyl[1,3,4]oxadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetyl[1,3,4]oxadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetamino[1,3,4]oxadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyano[1,3,4]oxadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl[1,3,4]oxadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-[(1,3,4)thiadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methyl[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chloro[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxy[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethyl[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetyl[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetamino[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyano[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(pyrrol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methylpyrrol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chloropyrrol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxypyrrrol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethylpyrrol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylpyrrol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetaminopyrrol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyanopyrrol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-pyrrol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3H-imidazol-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methyl-3H-imidazol-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-chloro-3H-imidazol-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methoxy-3H-imidazol-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-

WO 03/018586

PCT/US02/21327

- (2-trifluoromethyl-3H-imidazol-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetyl-3H-imidazol-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetamino-3H-imidazol-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-cyano-3H-imidazol-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-morpholin-4-yl-3H-imidazol-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(isoxazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methylisoxazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chloroisoxazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxyisoxazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethylisoxazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylisoxazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetaminoisoxazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyanoisoxazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-isoxazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(isothiazol-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methylisothiazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chloroisothiazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxyisothiazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethylisothiazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylisothiazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetaminoisothiazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyanoisothiazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-isothiazol-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(pyrrol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methylpyrrol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chloropyrrol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxypyrrrol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethylpyrrol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylpyrrol-2-ylsulfanyl)-

WO 03/018586

PCT/US02/21327

- benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetaminopyrrol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyanopyrrol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-pyrrol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3H-imidazol-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methyl-3H-imidazol-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-chloro-3H-imidazol-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methoxy-3H-imidazol-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-trifluoromethyl-3H-imidazol-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetyl-3H-imidazol-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetamino-3H-imidazol-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-cyano-3H-imidazol-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-morpholin-4-yl-3H-imidazol-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(isoxazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methylisoxazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chloroisoxazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxyisoxazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethylisoxazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylisoxazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetaminoisoxazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyanoisoxazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-isoxazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(isothiazol-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methylisothiazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chloroisothiazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxyisothiazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethylisothiazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylisothiazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S,

WO 03/018586

PCT/US02/21327

2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetaminoisothiazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyanoisothiazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-isothiazol-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-methylpyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-chloropyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-methoxypyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-trifluoromethylpyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-acetylpyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-acetaminopyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-cyanopyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methylpyridin-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-chloropyridin-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methoxypyridin-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-trifluoromethylpyridin-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetylpyridin-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetaminopyridin-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-cyanopyridin-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-morpholin-4-yl-pyridin-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methylpyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chloropyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxypyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethylpyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylpyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetaminopyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyanopyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-pyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methylpyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-chloropyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S,

WO 03/018586

PCT/US02/21327

- 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methoxypyridin-2-yloxy)-benzamide; N-
 [(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-trifluoromethylpyridin-2-yloxy)-
 benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetylpyridin-2-
 yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-
 5 acetaminopyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-
 yl]-4-(4-cyanopyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-
 10 yl]-4-(4-morpholin-4-yl-pyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
 azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-methylpyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R,
 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-chloropyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S,
 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-methoxypyridin-2-yloxy)-benzamide; N-
 [(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-trifluoromethylpyridin-2-yloxy)-
 benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-acetylpyridin-2-
 yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-
 15 acetaminopyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-
 yl]-4-(6-cyanopyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-
 yl]-4-(6-morpholin-4-yl-pyridin-2-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
 azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methylpyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R,
 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chloropyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S,
 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxypyridin-3-yloxy)-benzamide; N-
 20 [(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethylpyridin-3-yloxy)-
 benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylpyridin-3-
 yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-
 acetaminopyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-
 yl]-4-(5-cyanopyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-
 25 yl]-4-(5-morpholin-4-yl-pyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
 azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-chloropyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-
 7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-chloropyridin-3-yloxy)-benzamide; N-[(1S, 2R,
 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-chloropyridin-4-yloxy)-benzamide; N-[(1S,
 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-chloropyridin-2-yloxy)-benzamide; N-
 30 [(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-methylpyridin-3-ylsulfanyl)-
 benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-chloropyridin-3-
 ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-
 methoxypyridin-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-

WO 03/018586

PCT/US02/21327

yl]-4-(6-trifluoromethylpyridin-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-acetylpyridin-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-acetaminopyridin-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-cyanopyridin-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-morpholin-4-ylpyridin-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methylpyridin-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-chloropyridin-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-methoxypyridin-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-trifluoromethylpyridin-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetylpyridin-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-acetaminopyridin-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-cyanopyridin-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-morpholin-4-ylpyridin-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methylpyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-chloropyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxypyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethylpyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylpyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetaminopyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-cyanopyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-ylpyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methylpyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-chloropyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-methoxypyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-trifluoromethylpyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetylpyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-acetaminopyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-cyanopyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-

WO 03/018586

PCT/US02/21327

azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-morpholin-4-yl-pyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-
 [(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-methylpyridin-2-ylsulfanyl)-
 benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-chloropyridin-2-
 ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-
 5 methoxypyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-
 yl]-4-(6-trifluoromethylpyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
 azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-acetylpyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R,
 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-acetaminopyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide;
 N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-cyanopyridin-2-ylsulfanyl)-
 10 benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(6-morpholin-4-yl-
 pyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-
 methylpyridin-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-
 yl]-4-(5-chloropyridin-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
 azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-methoxypyridin-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S,
 15 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-trifluoromethylpyridin-3-ylsulfanyl)-
 benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-acetylpyridin-3-
 ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-
 acetaminopyridin-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-
 2-yl]-4-(5-cyanopyridin-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-
 20 azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(5-morpholin-4-yl-pyridin-3-ylsulfanyl)-benzamide; N-
 [(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(2-chloropyridin-3-ylsulfanyl)-
 benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(4-chloropyridin-3-
 ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-(3-
 chloropyridin-4-ylsulfanyl)-benzamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-
 25 yl]-4-(3-chloropyridin-2-ylsulfanyl)-benzamide; or a pharmaceutically acceptable salt
 thereof.

14. The compound of claim 10, wherein aryl is naphthyl or substituted naphthyl.

30 15. The compound according to claim 14, wherein the compound is
 N-[(1S,2R,4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-2-naphthamide;
 N-[(1S,2R,4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-methoxy-2-naphthamide; or a
 pharmaceutically acceptable salt thereof.

WO 03/018586

PCT/US02/21327

16. The compound according to claim 14, wherein the compound is
- N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-methyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-hydroxy-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-methoxy-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-mercapto-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-methylthio-2-naphthamide; 7-amino-N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-methylamino-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-fluoro-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-cyano-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-chloro-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-bromo-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-iodo-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-nitro-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-ethynyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-trifluoromethyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-prop-1-ynyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-ethenyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-(3-hydroxyprop-1-ynyl)-2-naphthamide; 7-(acetylamino)-N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-(formylamino)-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-methyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hydroxy-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-methoxy-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-mercapto-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-methylthio-2-naphthamide; 5-Amino-N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-methylamino-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-fluoro-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-cyano-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-chloro-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-bromo-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-

WO 03/018586

PCT/US02/21327

- azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-iodo-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-nitro-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-ethynyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-trifluoromethyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-prop-1-ynyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-ethenyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-(3-hydroxyprop-1-ynyl)-2-naphthamide; 5-(acetylamino)-N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-(formylamino)-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-methyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-hydroxy-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-methoxy-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-mercapto-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-methylthio-2-naphthamide; 8-Amino-N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-methylamino-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-fluoro-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-cyano-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-chloro-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-bromo-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-iodo-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-nitro-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-ethynyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-trifluoromethyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-prop-1-ynyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-ethenyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-(3-hydroxyprop-1-ynyl)-2-naphthamide; 8-(acetylamino)-N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-(formylamino)-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-carbamoyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-carbamoyl-2-naphthamide; N-[(1S, 2R, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-8-carbamoyl-2-naphthamide; or pharmaceutically acceptable salt thereof.

WO 03/018586

PCT/US02/21327

17. The compound according to claim 3, wherein Q is formula II.
18. The compound of claim 17, wherein each R₄ is independently H, lower alkyl,
5 or substituted lower alkyl.
19. The compound according to claim 18, wherein R₆ is an amino protecting group.
- 10 20. The compound according to claim 19, wherein R₆ is H, or lower alkyl optionally substituted with up to 3 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, -OH, -CN, -NH₂, -NH(alkyl), or -N(alkyl)₂.
21. The compound of claim 20, wherein R₁ is H or lower alkyl, and wherein R₂ is
15 H or lower alkyl.
22. The compound of claim 21, wherein at least one R₄ is H and one R₄ is H or lower alkyl optionally substituted with 1 substituent selected from -CN, -NO₂, -OR₁₀, -SR₁₀, -S(O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -OS(O)₂R₁₀, -NR₁₀R₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)OR₁₀, -C(S)R₁₀,
20 -C(O)NR₁₀R₁₀, -NR₁₀C(O)R₁₀, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₀, -S(O)₂NR₁₀R₁₀, -NR₁₀S(O)₂R₁₀, or phenyl optionally substituted with up to 4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, R₁₃, and R₁₅, provided that when said lower alkyl is optionally substituted, said lower alkyl can be further optionally substituted with up to 3 substituents independently selected from F, Cl, Br, and I, and further provided that R₁₀ is H, lower
25 alkyl, or halogenated lower alkyl.
23. The compound according to claim 22, wherein R₁, R₂, and each R₄ are H.
24. The compound according to claim 23, wherein the compound is N-
30 ((1S,2R,4R)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)indane-5-carboxamide; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

WO 03/018586

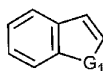
PCT/US02/21327

25. A compound of formula A-L-B or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A is a 7-azabicyclo[2.2.1]heptane ring having 1*S*, 2*R*, and 4*R* stereochemistry; L is a linking moiety,

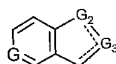
wherein the linking moiety is bonded to the C-2 carbon of the heptane ring in
5 an *exo* orientation; and

wherein B is phenyl, naphthyl, or phenyl fused to a 5- or 6-membered saturated or partially unsaturated ring, all optionally substituted with up to 4 substituents where valency allows with alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, halogenated alkyl, halogenated alkenyl, halogenated alkynyl,
10 halogenated cycloalkyl, halogenated heterocycloalkyl, substituted alkyl, substituted alkenyl, substituted alkynyl, substituted cycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, lactam heterocycloalkyl, R₇, R₉, -NO₂, -CN, F, Cl, Br, I, -OR₈, -SR₈, -S(O)₂R₈, -S(O)R₈, -OS(O)₂R₈, -N(R₈)₂, -C(O)R₈, -C(S)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)N(R₈)₂, -NR₈C(O)R₈, -S(O)₂N(R₈)₂, -NR₈S(O)₂R₈, -N(R₈)C(O)N(R₈)₂, phenyl optionally
15 substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, R₁₃, and R₁₅, or naphthyl optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, R₁₃, and R₁₅, or optionally a carbon atom is substituted with =O or =S where valency allows;

wherein
20 R₇ is 5-membered heteroaromatic mono-cyclic moieties containing within the ring 1-3 heteroatoms independently selected from the group consisting of =N-, -N(R₂₀)-, -O-, and -S-, and having 0-1 substituent selected from R₁₇ and further having 0-3 substituents independently selected from F, Cl, Br, or I, or R₇ is 9-membered fused-ring moieties having a 6-membered ring fused to a 5-membered ring including
25 the formula



wherein G₁ is O, S or NR₂₀,



WO 03/018586

PCT/US02/21327

wherein G is C(R₁₄) or N, and each G₂ and G₃ are independently selected from C(R₁₄)₂, C(R₁₄), O, S, N, and N(R₂₀), provided that both G₂ and G₃ are not simultaneously O or S, or



- 5 wherein G is C(R₁₄) or N, and each G₂ and G₃ are independently selected from C(R₁₄)₂, C(R₁₄), O, S, N, and N(R₂₀), each 9-membered bicyclic ring having 0-1 substituent selected from R₁₇ and 0-3 substituents independently selected from F, Cl, Br, or I, wherein the R₇ moiety attaches to other substituents as defined in formula I at any position on either ring as valency allows;
- 10 Each R₈ is independently H, alkyl, halogenated alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, halogenated cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocycloalkyl, halogenated heterocycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, R₇, R₉, phenyl optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I, R₁₃, and R₁₅, or naphthyl optionally substituted with 1-4 substituents independently selected
- 15 from F, Cl, Br, I, R₁₃, and R₁₅;
- R₉ is 6-membered heteroaromatic mono-cyclic moieties containing within the ring 1-3 heteroatoms selected from =N- and having 0-1 substituent selected from R₁₇ and 0-3 substituent(s) independently selected from F, Cl, Br, or I, or R₉ is 10-membered heteroaromatic bi-cyclic moieties containing within one or both rings 1-3
- 20 heteroatoms selected from =N-, including, but not limited to, quinolinyl or isoquinolinyl, each 10-membered fused-ring moiety having 0-1 substituent selected from R₁₇ and 0-3 substituent(s) independently selected from F, Cl, Br, or I, wherein the R₉ moiety attaches to other substituents as defined in formula I at any position on either ring as valency allows;
- 25 Each R₁₁ is independently H, alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, halogenated alkyl, halogenated cycloalkyl, or halogenated heterocycloalkyl;
- R₁₂ is alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, halogenated alkyl, halogenated cycloalkyl, halogenated heterocycloalkyl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, -OR₁₁, -SR₁₁, -S(O)R₁₁, -S(O)₂R₁₁, -OS(O)₂R₁₁,
- 30 -NR₁₁R₁₁, -C(O)R₁₁, -C(S)R₁₁, -C(O)OR₁₁, -NO₂, -CN, -C(O)N(R₁₁)₂, -NR₁₁C(O)R₁₁, -NR₁₁C(O)N(R₁₁)₂, -S(O)₂N(R₁₁)₂, or -NR₁₁S(O)₂R₁₁;

WO 03/018586

PCT/US02/21327

R_{13} is $-OR_{11}$, $-SR_{11}$, $-SOR_{11}$, $-SO_2R_{11}$, $-OSO_2R_{11}$, $-N(R_{11})_2$, $-C(O)R_{11}$,
 $-C(O)OR_{11}$, $-C(S)R_{11}$, $-C(O)N(R_{11})_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_{11}C(O)R_{11}$,
 $-NR_{11}C(O)N(R_{11})_2$, $-S(O)_2N(R_{11})_2$, or $-NR_{11}S(O)_2R_{11}$;

R_{14} is H or R_{19} ;

5 R_{15} is lactam heterocycloalkyl, R_7 , R_9 , or R_{19} ;

Each R_{16} is independently H, alkyl, cycloalkyl, halogenated alkyl, or
 halogenated cycloalkyl;

R_{19} is alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, phenyl, or naphthyl, each optionally
 substituted with 1-4 substituents independently selected from F, Cl, Br, I,

10 $-OR_{16}$, $-SR_{16}$, $-S(O)_2R_{16}$, $-S(O)R_{16}$, $-OS(O)_2R_{16}$, $-N(R_{16})_2$, $-C(O)R_{16}$, $-C(S)R_{16}$,
 $-C(O)OR_{16}$, $-NO_2$, $-C(O)N(R_{16})_2$, $-CN$, $-NR_{16}C(O)R_{16}$, $-NR_{16}C(O)N(R_{16})_2$,
 $-S(O)_2N(R_{16})_2$, or $-NR_{16}S(O)_2R_{16}$, and the cycloalkyl and heterocycloalkyl also being
 further optionally substituted with $=O$ or $=S$; and

15 R_{20} is H, alkyl, halogenated alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, halogenated
 cycloalkyl, substituted cycloalkyl, phenyl, $-SO_2R_8$, or phenyl having 1 substituent
 selected from R_{12} and further having 0-3 substituents independently selected from F,
 Cl, Br, or I.

26. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one
 20 of claims 1-25, an anti-psychotic agent, and a pharmaceutically acceptable excipient.

27. The pharmaceutical composition according to claim 26, wherein said
 compound and said agent are to be independently administered rectally, topically,
 orally, sublingually, or parenterally for a therapeutically effective interval.

28. The pharmaceutical composition according to claim 26, wherein said
 25 compound is administered in an amount of from about 0.001 to about 100 mg/kg of
 body weight of said mammal per day.

29. The pharmaceutical composition according to claim 26, wherein said
 compound is administered in an amount of from about 0.1 to about 50 mg/kg of body
 weight of said mammal per day.

30. The pharmaceutical composition according to claim 26, wherein the
 composition comprises a compound of any one of claims 1-25 and a pharmaceutically
 acceptable excipient.

WO 03/018586

PCT/US02/21327

31. The pharmaceutical composition according to claim 30, wherein said compound is administered rectally, topically, orally, sublingually, or parenterally for a therapeutically effective interval.
32. The pharmaceutical composition according to claim 30, wherein said
5 compound is administered in an amount of from about 0.001 to about 100 mg/kg of body weight of said mammal per day.
33. The pharmaceutical composition according to claim 30, wherein said compound is administered in an amount of from about 0.1 to about 50 mg/kg of body weight of said mammal per day.
- 10 34. Use of a compound according to any one of claims 1-25 for the preparation of a medicament for treating a disease or condition, wherein the mammal would receive symptomatic relief from the administration of a therapeutically effective amount of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist.
- 15 35. The use according to claim 34, wherein the disease or condition is cognitive and attention deficit symptoms of Alzheimer's, neurodegeneration associated with diseases such as Alzheimer's disease, pre-senile dementia (mild cognitive impairment), or senile dementia.
- 20 36. The use according to claim 34, wherein the disease or condition is schizophrenia or psychosis.
37. The use of claim 36, wherein the mammal would receive symptomatic relief
25 from the administration of a therapeutically effective amount of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist and an anti-psychotic agent for a therapeutically effective interval.
38. The use according to claim 34, wherein the disease or condition is depression,
30 anxiety, general anxiety disorders, or post traumatic stress disorder.
39. The use according to claim 34, wherein the disease or condition is attention deficit disorder, or attention deficit hyperactivity disorder.

WO 03/018586

PCT/US02/21327

40. The use according to claim 34, wherein the disease or condition is mood and affective disorders, amyotrophic lateral sclerosis, borderline personality disorder, traumatic brain injury, behavioral and cognitive problems in general and associated with brain tumors, AIDS dementia complex, dementia associated with Down's syndrome, dementia associated with Lewy Bodies, Huntington's disease, Parkinson's disease, tardive dyskinesia, Pick's disease, dysregulation of food intake including bulimia and anorexia nervosa, withdrawal symptoms associated with smoking cessation and dependant drug cessation, Gilles de la Tourette's Syndrome, age-related macular degeneration, glaucoma, neurodegeneration associated with glaucoma, or symptoms associated with pain.

41. A method for treating a disease or condition in a mammal in need thereof, wherein the mammal would receive symptomatic relief from the administration of an $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist comprising administering to the mammal a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-25.

42. The method according to claim 41, wherein the disease or condition is cognitive and attention deficit symptoms of Alzheimer's, neurodegeneration associated with diseases such as Alzheimer's disease, pre-senile dementia (mild cognitive impairment), or senile dementia.

43. The method according to claim 41, wherein the disease or condition is schizophrenia or psychosis.

44. The method of claim 43, wherein the mammal would receive symptomatic relief from the administration of a therapeutically effective amount of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist and an anti-psychotic agent for a therapeutically effective interval.

45. The use according to claim 41, wherein the disease or condition is depression, or anxiety and general anxiety disorders and post traumatic stress disorder.

WO 03/018586

PCT/US02/21327

46. The use according to claim 41, wherein the disease or condition is attention deficit disorder, or attention deficit hyperactivity disorder.
47. The method according to claim 41, wherein the disease or condition is mood and affective disorders, amyotrophic lateral sclerosis, borderline personality disorder, traumatic brain injury, behavioral and cognitive problems in general and associated with brain tumors, AIDS dementia complex, dementia associated with Down's syndrome, dementia associated with Lewy Bodies, Huntington's disease, Parkinson's disease, tardive dyskinesia, Pick's disease, dysregulation of food intake including bulimia and anorexia nervosa, withdrawal symptoms associated with smoking cessation and dependant drug cessation, Gilles de la Tourette's Syndrome, age-related macular degeneration, glaucoma, neurodegeneration associated with glaucoma, or symptoms associated with pain.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/21327
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D487/08 A61K31/40 A61P25/00 //(C07D487/08,209:00,209:00)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data, EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 605 652 A (WELSTEAD JR WILLIAM J) 12 August 1986 (1986-08-12) cited in the application column 1, line 9 - line 14; claim 1	1,35
A	US 5 025 022 A (NAYLOR ROBERT J ET AL) 18 June 1991 (1991-06-18) cited in the application claim 1	1,43
A	EP 0 533 280 A (GLAXO GROUP LTD) 24 March 1993 (1993-03-24) claims 12,14,15	1,34
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (see specification) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
14 November 2002		26/11/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 LV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2060, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Authorized officer Alfaro Faus, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/21327**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 41-47 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 information on patent family members

 International Application No.
PCT/US 02/21327

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4605652	A	12-08-1986	AT 88891 T 15-05-1993
			AU 589155 B2 05-10-1989
			AU 5267286 A 07-08-1986
			CA 1273297 A1 28-08-1990
			DE 3688377 D1 09-06-1993
			DE 3688377 T2 21-10-1993
			EP 0190920 A2 13-08-1986
			JP 1932546 C 26-05-1995
			JP 6062414 B 17-08-1994
			JP 61183223 A 15-08-1986
			PH 22646 A 28-10-1988
US 5025022	A	18-06-1991	EP 0353372 A1 07-02-1990
			AT 85217 T 15-02-1993
			AU 615323 B2 26-09-1991
			AU 3917889 A 08-02-1990
			DE 3878235 D1 18-03-1993
			DE 3878235 T2 03-06-1993
			DK 382089 A 05-02-1990
			JP 2104529 A 17-04-1990
			PH 25426 A 01-07-1991
			ZA 8905842 A 27-03-1991
EP 0533280	A	24-03-1993	AT 195867 T 15-09-2000
			AU 657996 B2 30-03-1995
			AU 2458392 A 25-03-1993
			CA 2078578 A1 21-03-1993
			DE 69231395 D1 05-10-2000
			DE 69231395 T2 01-02-2001
			DK 533280 T3 02-01-2001
			EP 1082959 A1 14-03-2001
			EP 0533280 A1 24-03-1993
			EP 0916346 A2 19-05-1999
			EP 0919245 A2 02-06-1999
			ES 2149767 T3 16-11-2000
			GR 3034682 T3 31-01-2001
			IL 103214 A 12-03-1999
			JP 3020757 B2 15-03-2000
			JP 6107563 A 19-04-1994
			KR 233323 B1 01-12-1999
			PT 533280 T 31-01-2001
			US 5538982 A 23-07-1996
			US 6191139 B1 20-02-2001
			US 5798363 A 25-08-1998
			US 6326383 B1 04-12-2001
			US 5360820 A 01-11-1994
			US 2002052351 A1 02-05-2002
			ZA 9207156 A 18-03-1994

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4245	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 31/425	A 6 1 K 31/425	
A 6 1 K 31/427	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/433	A 6 1 K 31/433	
A 6 1 K 31/4439	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/14	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/34	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 25/36	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 27/06	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1

- (31)優先権主張番号 60/314,771
 (32)優先日 平成13年8月24日(2001.8.24)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/389,109
 (32)優先日 平成14年6月14日(2002.6.14)
 (33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

- (74)代理人 100096013
 弁理士 富田 博行
 (74)代理人 100091638
 弁理士 江尻 ひろ子
 (72)発明者 ウィシュカ, ドン・ジー
 アメリカ合衆国ミシガン州 4 9 0 0 6 - 1 9 9 3 , カラマズー , ノーサンプトン・ロード 1 4 3
 1
 (72)発明者 マイヤーズ, ジェイソン・ケイ
 アメリカ合衆国ミシガン州 4 9 0 0 1 , カラマズー , ホームクレスト・アベニュー 1 0 2 8
 (72)発明者 グロップ, ヴィンセント・イー, ジュニア
 アメリカ合衆国ミシガン州 4 9 0 0 6 , カラマズー , スプラギュー・アベニュー 3 1 8

Fターム(参考) 4C050 AA03 BB04 CC04 DD10 EE01 FF01 GG04 HH01 HH02 HH03
 HH04
 4C084 AA19 MA52 MA55 MA60 MA63 NA05 NA14 ZA021 ZA051 ZA081

ZC42